



TAMPEREEN TEKNILLINEN YLIOPISTO

NOORA KATILA

BENTSODIATSEPIINIEN SEITSENRENGASRAKENNE

Diplomityö

Tarkastaja:  
professori Robert Franzén  
Tarkastaja ja aihe hyväksytty  
Luonnontieteiden ja ympäristötekniikan  
tiedekuntaneuvoston kokouksessa  
17. elokuuta 2011

## TIIVISTELMÄ

TAMPEREEN TEKNILLINEN YLIOPISTO

Teknis-luonnontieteellinen koulutusohjelma

**KATILA, NOORA:** Bentsodiatsepiinien seitsenrenkasrakenne

Diplomityö, 66 sivua, 19 liitesivua

Marraskuu 2011

Pääaine: Kemia

Tarkastaja: professori Robert Franzén

Avainsanat: bentsodiatsepiini, seitsenrenkas, renkaansulkeminen, Suzuki-reaktio

Seitsenrenkas esiintyy monessa luonnon- ja lääkeaineessa. Eräs tyypillinen esimerkki seitsenrenkaan sisältävästä lääkeaineryhmästä on bentsodiatsepiinit. Ensimmäiset bentsodiatsepiinit on syntetisoitu jo 1950-luvun puolivälissä ja ne ovat edelleen eniten käytettyjä rauhoittavia lääkkeitä. Niiden yleinen rakenne koostuu bentseenirenkaasta ja seitsenrenkaisesta heterosyklistä, jossa on kaksi typpiä. Perusrakenteen substituentteina on usein halogeeneja, fenyyliryhmä tai joissain tapauksissa esimerkiksi triatsolirengas. Suurin osa markkinoilla olevista bentsodiatsepiineista on rakenteeltaan 1,4-bentsodiatsepiineja. Tähän ryhmään kuuluu esimerkiksi tunnettu ja paljon käytetty diatsepaami.

Typpi-typpi-sidos esiintyy 2,3- ja 1,2-bentsodiatsepiineissa, joissa se valmistetaan usein hydratsiinin avulla. Renkaan sulkemiseen käytettyjä reaktioita on kondensatio-, substituo- ja additioreaktioiden lisäksi muun muassa hapetusreaktiot ja katalyyttiset reaktiot, tai renkaan koon kasvattamiseen perustuvat reaktiot. 1,2-bentsodiatsepiineihin liittyvää tutkimusta on kuitenkin tehty vain vähän. Toistaiseksi käyttökelpoisin reitti on valokemiallinen.

Tässä työssä valmistettiin eräs biaryylinen 1,2-bentsodiatsepiini, 7-metyyli-5H-dibentso[c,e][1,2]diatsepiini. Synteesi tehtiin viisivaiheisen reitin avulla, jossa ensimmäisessä vaiheessa valmistettiin biaryyli Suzuki-Miyaura-reaktion avulla. Tämän jälkeen biaryyli tosyloitiin Koserin reagenssin avulla, jonka jälkeen siitä valmistettiin hydratsoni reaktiossa hydratsiinin kanssa. Hydratsonista valmistettiin selektiivisesti anti-muoto reaktiossa nukleofiilin kanssa, jotta rengas voitiin sulkea.

Saadun seitsenrenkaan 1- ja 3-asemien substituenttien muuntelua voidaan tehdä reaktioreitin aiemmissa vaiheissa. 1-aseman substituentin määrää käytetty hydratsiini ja 3-aseman substituentin käytetty nukleofiili. Diplomityössä käytettyjen tosyyli-, metyyli- ja fenyylhydratsiinin tapauksessa ainoastaan tosyylhydratsiini tuotti halutun lopputuotteen. Myös reaktiot eri nukleofiilien, kuten piperidiinin, morfoliinin, dimetyyliamiinin, aniliinin, 3-((tertbutyylidimetyyli-silyyli)oksy)propaani-1-amiinin ja tertbutyyl-(3-hydroksipropyli)karbamaatin kanssa tuottivat seoksia, eikä puhdasta anti-muotoa saatu eristettyä riittävästi renkaan sulkemista varten. Näin ollen anti-hydratsoni valmistettiin reaktiossa  $\text{NaBH}_4$ :n kanssa. Reaktion viimeisen vaiheen renkaan sulkemisen havaittiin olevan tehokkaampi reaktiossa ilman ligandia. Myös  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -emäksen vaihtaminen  $\text{CsOAc}$ -emäkseen nosti saantoa.

## ABSTRACT

TAMPERE UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

Master's Degree Programme in Science and Engineering

**KATILA, NOORA:** The seven-membered ring in benzodiazepines

Master of Science Thesis, 66 pages, 19 Appendix pages

November 2011

Major: Chemistry

Examiner: Professor Robert Franzén

Keywords: benzodiazepines, seven-membered rings, ring closing, Suzuki-reaction

A seven-membered ring can be found in many natural products and drugs. Benzodiazepines are typical compounds that contain seven-membered rings. The first benzodiazepines were synthesized already in the mid-1950s and these are still most used anxiolytics. Their general structure contains a benzene ring and a seven-membered heterocycle which contains two nitrogen atoms. The substituents in the structure are often halogens, phenyl group and in some case a triazole ring. Most benzodiazepines on market are 1,4-benzodiazepines. This group includes for example the well-known and much used drug, diazepam.

The nitrogen-nitrogen bond appears in 2,3- and 1,2-benzodiazepines and it is usually introduced from hydrazine as starting material. In addition to condensation, substitution and addition reactions also ring expansion, oxidation and catalytic reactions are used for ring closing. However, only few studies on 1,2-benzodiazepines have been published. So far the most applicable route is photo induced.

In this work a biaryllic 1,2-benzodiazepine, 7-methyl-5-tosyl-5H-dibenzo[c,e][1,2]diazepine was prepared. The synthesis was carried out through a five step route where the first step was the preparation of a biaryl utilizing a Suzuki–Miyaura reaction. After this the biaryl was tosylated by Koser's reagent and then the hydrazone was obtained in a reaction with hydrazine. In order to close the ring, hydrazone was turned into anti-hydrazone in a reaction with a nucleophile.

Different substituents to the ring in 1- and 3-position can be introduced in the course of the reaction route. The hydrazine used defines the substituent in position 1 and the substituent in position 3 is set by the nucleophile. In this work phenyl-, methyl- and tosylhydrazine were used. However, only tosylhydrazine produced the desired product. Also reactions with different nucleophiles: piperidine, morpholine, dimethylamine, aniline, 3-((tertbutyldimethylsilyl)oxy)propan-1-amine and tertbutyl(3-hydroxypropyl)carbamate produced mixtures and the pure anti-form could not be isolated in sufficient amount for further ring closing experiments. Therefore the anti-hydrazone was produced in a reaction with NaBH<sub>4</sub> instead. It was noticed that the ring closing in the last step of the procedure is more efficient without the ligand. Yield was improved also by changing the base Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> to CsOAc.

## ALKUSANAT

Tämä diplomityö on tehty Tampereen teknillisen yliopiston Kemian ja biotekniikan laitoksen synteetikemian laboratoriossa vuoden 2011 huhti- ja syyskuun välisenä aikana. Työn tarkastajana toimi professori Robert Franzén, jota haluan kiittää erityisesti toiveiden mukaisen ja mielenkiintoisen aiheen esittelystä. Lisäksi olen kiitollinen, että diplomityöpaikka järjestyi nopeasti ja olen saanut tehdä työn omien aikataulujen mukaisesti.

Haluan kiittää myös koko synteetikemian tutkijaryhmää, joka on ottanut minut heti alusta asti osaksi joukkoa. M. Sc. Yu Wangia haluan erityisesti kiittää diplomityöni kannalta tärkeimmän artikkelin käteen tökkäämisestä. FT Matti Vaismaata haluan kiittää tiettyjen artikkelien jäljittamisestä ja avusta laboratoriossa erityisesti yllättävän kuusirengasrakenteen kanssa. FM Noora Kuuloja on ollut monessa asiassa kuin isosisko joka pitää huolen ja jonka tekemisistä voi ottaa mallia. Noora on opastanut minut todellisen orgaanisen kemian ja tutkimuksen maailmaan. Lisäksi haluan kiittää ryhmän entisiä työntekijöitä TkT Tuula Kylmälää ja DI Antti Hämäläistä selkeästi esitetyistä tuloksista, joista oli helppo jatkaa.

Lopuksi haluan kiittää Jaakko-kultaa rohkaisevasta tuesta ja siitä, että osait vaatia enemmän kun tiesit että pystyn siihen.

Tampereella 14.10.2011

Noora Katila  
noora.katila@gmail.com

# SISÄLLYS

1	Johdanto .....	1
2	Bentsodiatsepiinit .....	3
2.1	2,3-bentsodiatsepiinit ja renkaan muodostus .....	8
2.2	1,2-bentsodiatsepiinit ja renkaan muodostus .....	15
3	Synteesireitin lähtökohdat .....	21
3.1	Suzuki–Miyaura-reaktio .....	22
3.2	Lähtevän ryhmän liittäminen $\alpha$ -asemaan .....	25
3.3	Hydratsonin muodostus .....	26
3.4	Viisirenkaan muodostuminen Cu-katalysoidusti .....	29
4	Seitsenrenkaan sulkeminen ja substituenttien muuntelu .....	32
4.1	Diplomityön tavoite .....	33
4.2	Hydratsonit $R_1$ -aseman substituenttien muuntelussa .....	34
4.3	Nukleofiilit $R_2$ -aseman substituenttien muuntelussa .....	37
4.4	Seitsenrenkaan muodostus .....	39
4.5	Jatkokehitysideoita .....	41
5	Yhteenveto .....	44
6	Kokeellinen osa .....	46
6.1	Tosylointireagenssin valmistus .....	47
6.2	Biaryylin valmistus Suzuki-reaktiolla .....	47
6.3	Biaryylin tosylointi .....	48
6.4	Hydratsonin valmistus .....	48
6.5	Anti-hydratsonin valmistus .....	50
6.6	Seitsenrenkaan muodostus .....	55
6.7	Tosyyliryhmän poisto .....	57
7	Lähteet .....	58
	Liitteet .....	67

## MERKINNÄT JA LYHENTEET

$\Delta$	lämmitys
$pK_a$	logaritminen happovakio
ekv.	ekvivalentti
$S_N1$	unimolekulaarinen nukleofiilinen substituutioreaktio
$S_N2$	bimolekulaarinen nukleofiilinen substituutioreaktio
LG	lähtevä ryhmä (leaving group)
:B	emäs (base)
Nu	nukleofiili
Me	metyyli
Et	etyyli
Bu	butyyli
Ph	fenyyl
Cy	syklohekseeni-
Boc	tert-butylikarbonaatti-
Cbz	karbobentsyylioksy-
Fmoc	fluorenyylimetyylioksykarbonyyli-
TBS	tertbutyylidimetyylisilyyli-
GABA	gamma-aminovoihappo
TMS	tetrametyylisilaani
TLC	ohutlevykromatografia (thin layer chromatography)
HRMS	korkean resolution massaspektroskopia (high resolution mass spectroscopy)
NMR	ydinmagneettinen resonanssi (nuclear magnetic resonance)
$\delta$	kemiallinen siirtymä
s	singletti
d	dupletti
t	tripletti
q	kvartetti
quin.	kvintetti
m	multiplletti
br.	leveä

Käytettyjen kemikaalien lyhenteet on esitetty liitteessä 1.

# 1 JOHDANTO

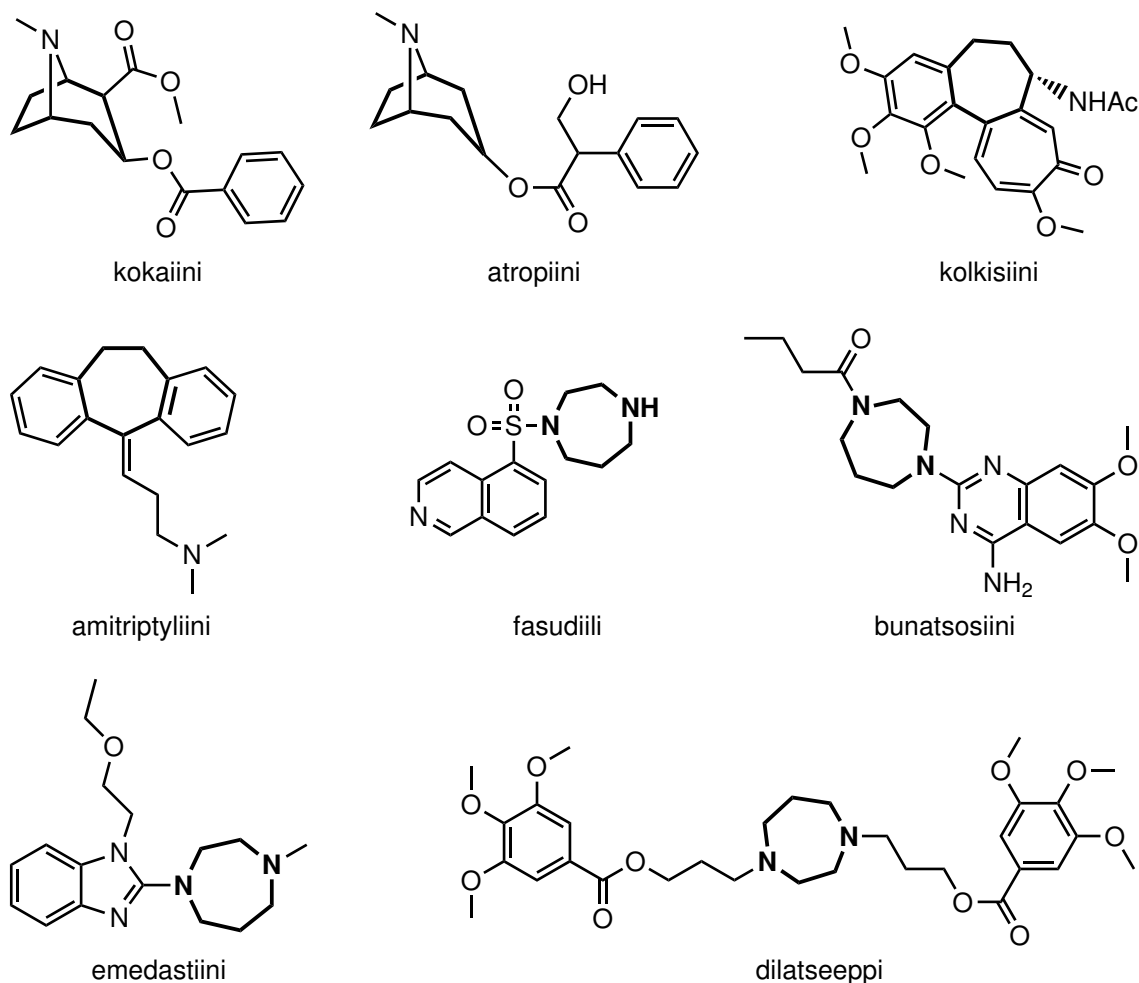
Tyypiatomeja, ja erityisesti myös typpi–typpi-sidos (N–N-sidos), esiintyy usein biologisesti aktiivisissa molekyyileissä [1]. Tällaiset aineet ovat usein alkaloideja, jotka ovat aminohappojen johdannaisia. Biologisesti aktiiviset molekyylit voivat olla synteettisiä tai lähtöisin luonnosta. Yleisesti luonnonaineet antavat hyvän suunnittelun pohjan lääkeaineiden etsimiseen, sillä ne ovat jo osoittaneet biologisen aktiivisuutensa esiintymällä luonnossa. Ensimmäinen kaupallistettu alkaloideihin kuuluva luonnonaine on morfiini, jonka myynti aloitettiin jo vuonna 1826. Morfiinia voidaan eristää oopiumiunikko (*Papaver somniferum*) kasvista ja voimakkaiden kipulääkeominaisuuksien lisäksi sillä on myös rauhoittavia vaikutuksia. [2,3]

Rengasrakenteisten luonnonaineiden joukossa on useita seitsenrenkaan sisältäviä ryhmiä. Tyypillisimmät näistä ryhmistä ovat tropaanit ja kolkisiinit. Tropaaneiden perusrunko on yksinkertainen typpisilloittunut seitsenrenkas. Tunnettuja esimerkkejä tropaneihin kuuluvista alkaloideista ovat esimerkiksi atropiini ja kokaiini (kuva 1.1.). Atropiinia voidaan eristää useista koisiokasveista (*Solanaceae*). Se on antikolinerginen lääkeaine, jolloin sillä on elimistössä useita vaikutuksia. Se nopeuttaa esimerkiksi sydämen sykettä ja laajentaa silmäteriä. Kokaiini on eristetty puhtaana kokapensaasta (*Erythroxylon*) lehdistä ensimmäisen kerran vuonna 1860 ja vuonna 1901 rakenne syntetisoitiin ensimmäisen kerran. Tämän jälkeen sitä käytettiin muun muassa kipu- ja masennuslääkkeenä, kunnes sen käyttö muussa kuin lääkintätarkoituksissa kriminalisoitiin yleistyneen päihdekäytön seurauksena useimmissa maissa. Kokaiini aiheuttaa myös erittäin voimakkaan riippuvuuden. [4] Nykyisin kokaiiniin ja muihin ekgoniinityyppeihin tropaneihin liittyvä tutkimus etsii tehokkaita kokaiiniantagonisteja, joita voitaisiin käyttää huumeiden väärinkäytön ehkäisyssä. [5]

Toinen seitsenrenkainen voimakkaasti biologisesti aktiivinen alkaloidiryhmä on kolkisiinit. Kolkisiinejä (kuva 1.1.) voidaan eristää esimerkiksi syysmyrkkyliljasta (*Colchicum autumnale*). Ensimmäisen kerran se on eristetty vuonna 1820, mutta monimutkaisen ja erittäin happipitoisen 6,7,7-rengasrakenteen valmistaminen synteettisesti on vaikeaa ja totaalisynteesin saannot jäävät edelleen alhaisiksi. Kolkisiinejä voidaan käyttää esimerkiksi Välimeren ja Lähi-idän seudulla yleisen taudin, perinnöllisen Välimeren kuumeen hoidossa. [6]

Seitsenrenkaita esiintyy myös synteettisissä lääkeaineissa. Tällaisia ovat esimerkiksi amitriptyliini, fasudiili, bunatsosiini, emedastiini ja dilatseppi. Amitriptyliini on masennuslääke, mutta sitä voidaan käyttää myös esimerkiksi kipukynnyksen nostamiseen. Fasudiilin ja dilatseepin vaikutukset ovat verisuonia laajentavat. Bunatsosiini on glaukooman hoitoon käytetty lääke ja emedastiini on allergian hoidossa käytetty antihis-

tamiini. Seitsenrenkaan sisältävien luonnon- ja lääkeaineiden rakenteita on esitetty kuvassa 1.1. [3,7]



**Kuva 1.1.** Seitsenrenkaan sisältäviä luonnon- ja lääkeaineita

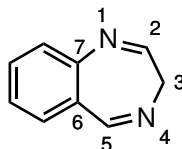
Näiden lääkeaineiden lisäksi seitsenrenkas on osana tyypillisesti rauhoittavana lääkkeenä käytettyjä bentsodiatsepiinirakenteita. Vaikka bentsodiatsepiinit valmistetaan lääkekäyttöön synteettisesti, myös luonnosta lähtöisin olevia bentsodiatsepiineja on löydetty pieni ryhmä. Ne ovat antraniilihapon metaboliitteja, jotka muodostuvat antraniilihapon reagoidessa jonkun toisen aminohapon kanssa. Näitä voidaan löytää joistain rihmasienistä ja sädebakteereista. Näillä bentsodiatsepiinialkaloidella ei ole kuitenkaan samanlaista biologista aktiivisuutta kuin synteettisillä bentsodiatsepiineilla. [8] Tässä työssä esitellään bentsodiatsepiineja esimerkkinä seitsenrenkaisista lääkeaineista. Erityisesti työssä keskitytään N–N-sidoksen omaaviin bentsodiatsepiineihin, joista työn kohteellisessa osassa on valmistettu esimerkinomaisesti eräs biaryylinen 1,2-bentsodiatsepiini. Työssä käsitellään myös kyseisen molekyylin valmistuksessa käytetyn synteesireitin lähtökohdat ja sen soveltamisen mahdollisuuksia.



## 2 BENTSODIATSEPIINIT

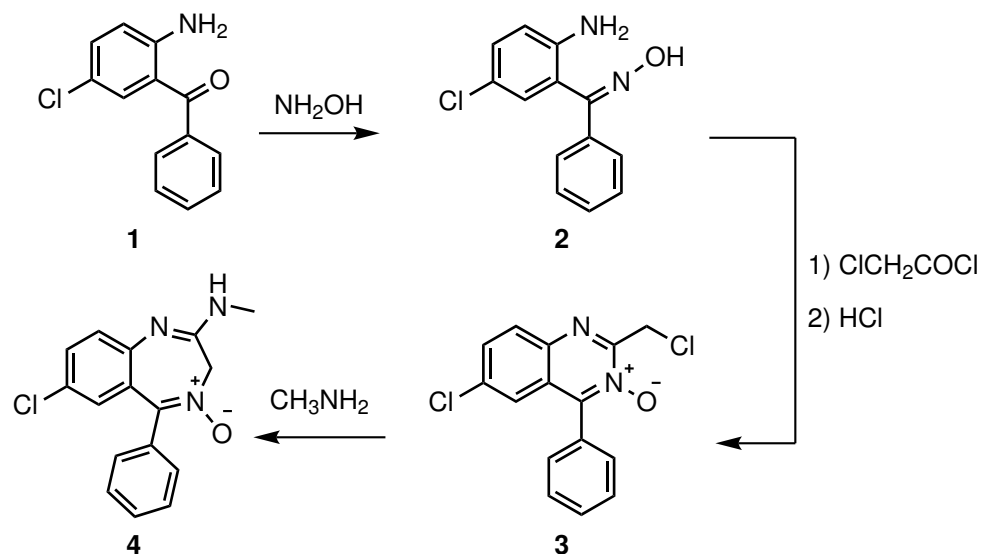
Bentsodiatsepiinit ovat anksiolyyttien ja unilääkkeiden joukossa erittäin tyypillinen ryhmä. Bentsodiatsepiinit sitoutuvat elimistössä spesifisiin bentsodiatsepiinireseptoreihin, jotka ovat osana gamma-aminovoihappo- eli GABA-bentsodiatsepiinireseptorikompleksia. Niiden oletetaan pääasiallisesti voimistavan keskushermoston yleisimmän inhibitorisen välittäjäaineen GABA:n toimintaa. Bentsodiatsepiinien vaikutukset ovat siten keskushermostoa lamaavia. Bentsodiatsepiineilla on myös perifeerisen kudoksen sitoutumiskohtia, joiden fysiologista merkitystä ei toistaiseksi tunneta. Bentsodiatsepiineilla on havaittu neljä pääasiallista vaikutusta. Ahdistusta lievittävien ja rauhoittavien ominaisuuksien lisäksi niillä on kouristuksia laukaisevia ja lihasrelaksaatiovaikutuksia. Näin ollen niitä voidaan käyttää myös esimerkiksi epilepsian hoidossa. [3]

Bentsodiatsepiinien kemiallinen rakenne sisältää bentseenirenkaan lisäksi myös kaksi typpiatomia sisältävään seitsmenrenkaan. Tyypet voivat sijaita eri kohdissa seitsmenrengasta ja lisäksi rakenteeseen voi olla kiinnitettynä erilaisia funktionaalisia ryhmiä. Nämä eivät kuitenkaan vaikuta seitsmenrenkaan numerointiin. [9] Numerointi ja yleinen rakenne on esitetty kuvan 2.1. esimerkissä 1,4-bentsodiatsepiinimolekyylillä.



**Kuva 2.1.** Bentsodiatsepiinien yleinen rakenne ja numerointi

Sternbach syntetisoi ensimmäiset bentsodiatsepiinit sattumalta 1950-luvun puolivälissä [10]. Ensimmäinen syntetisoitu bentsodiatsepiini oli 7-kloori-2-metyyliamino-5-fenyyli-3H-1,4-bentsodiatsepiini 4-oksidi, jota markkinoitiin myöhemmin myyntinimellä Librium, sillä molekyylillä havaittiin olevan rauhoittavan lääkkeen ominaisuuksia. Geneeriseltä nimeltään lääkeaine on klooridiatsepoksidi. [11,12] Kyseisen molekyylin rakenne ja Sternbachin synteesi on esitetty kuvassa 2.2.

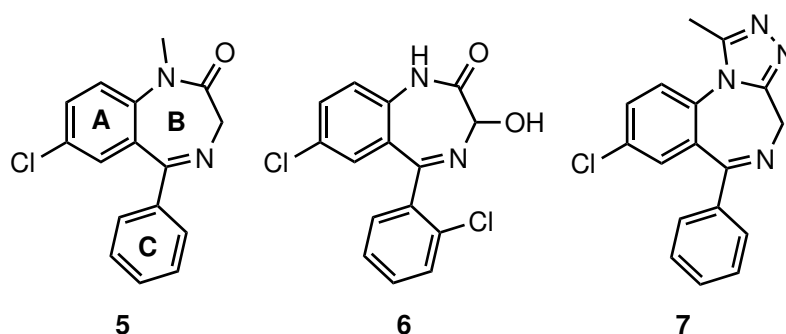


**Kuva 2.2.** Ensimmäisen bentsodiatsepiinin, klooridiatsepoksidin, synteesi [11, 12]

Synteesireitissä valmistettiin ensin orto-aminobentsofenonista **1** vastaava oksii-mi **2** reaktiossa hydroksyyliamiinin kanssa. Tämän jälkeen se asylointiin kloroasetyyli-kloridilla  $\alpha$ -haloaryyli-orto-aminobentsofenonioksiimiksi **3** ja rengas suljettiin HCl:n avulla. Saatu kuusirengas laajennettiin 1,4-bentsodiatsepiiniksi **4** reaktiossa metyyli-amiinin kanssa. [11, 12]

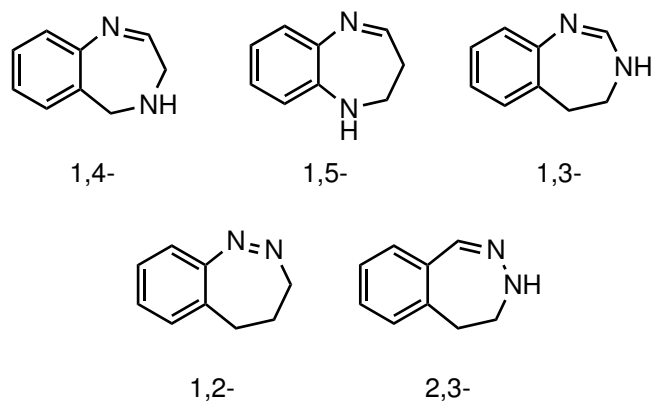
Juuri Libriumien markkinoille tuonnin aikaan Sternbach löysi uuden, jopa arviol-ta 3-10 kertaa tehokkaamman bentsodiatsepiinin, 7-kloori-1,3-dihydro-1-metyyli-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepi-2-onin. Tämä tuotiin markkinoille 1963 myyntinimellä Valium, geneeriseltä nimeltään diatsepaami **5** (kuva 2.3). [10] Diatsepaamia **5** on edel-leen markkinoilla esimerkiksi Suomessa 19 erilaisena valmisteena [7].

Näiden molekyylien jälkeen on syntetisoitu yli 2000 bentsodiatsepiinia ja muu-tamia kymmeniä niistä on kliinisessä käytössä. Kaikki bentsodiatsepiinit ovat hydrofobi-sia, joten ne pääsevät kulkeutumaan hyvin keskushermostoon. [3] Erilaisia farmakologi-sia vaikutuksia saadaan esimerkiksi substituentteja muuntelemalla. Molekyylien steeri-set, hydrofobiset ja elektroniset ominaisuudet vaikuttavat kohdemolekyylisiin sitoutumi-seen. Yleisesti kuvan 2.3. mukaisia 1,4-bentsodiatsepiineja tutkittaessa erityisesti A-renkaan kloorin paikka ja C-renkaan ortosubstituutio esimerkiksi loratsepaamilla **6** ovat lääkeainetehokkuuden kannalta merkittäviä. Erityisesti näiden substituenttien stee-risten vaikutusten on havaittu olevan jopa elektronisia vaikutuksia merkittävämpiä. [13] Myös esimerkiksi B-renkaan 1-asemaan haettu useita erilaisia substituentteja [10]. Näi-den lisäksi bentsodiatsepiinien rakenteita on muunneltu bentsodiatsepinoneiksi, kuten diatsepaami **5**, tai niihin on kiinnitetty lisärengas seitsenrenkaan C1- ja C2 -hiiliin kuten alpratsolaamissa **7**, jolloin saadaan imidatso- tai triatsolobentsodiatsepiini. Erityyppisiä bentsodiatsepiineja on esitetty kuvassa 2.3. [13]



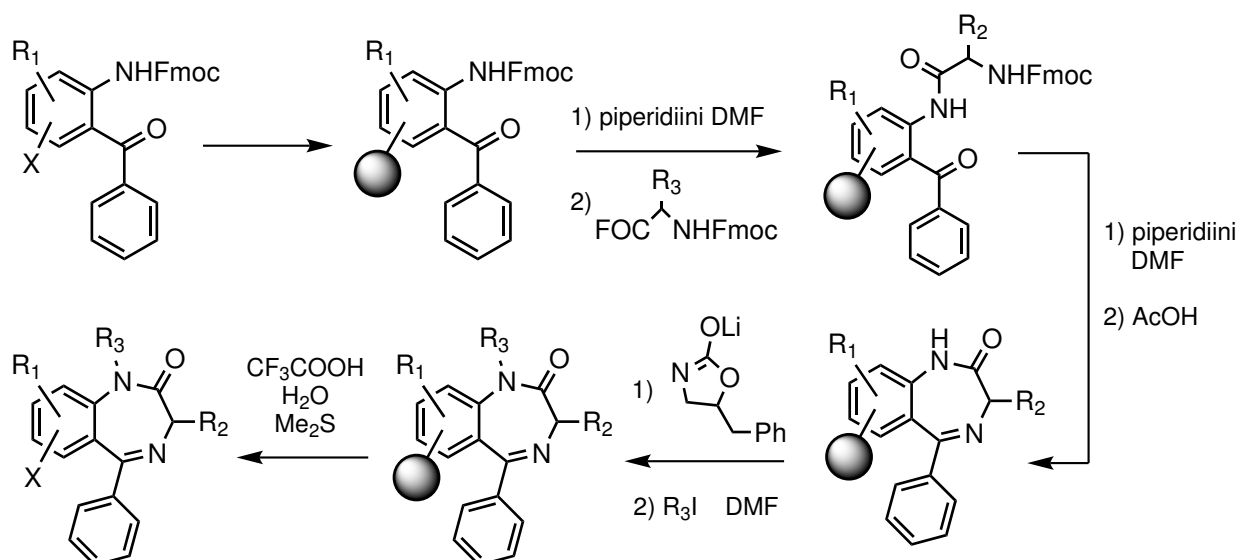
**Kuva 2.3.** Erityyppisiä 1,4-bentsodiatsepiineja ja niiden renkaiden ryhmittely: Diatsepaami **5**, loratsepaami **6** ja alpratsolaami **7**.

Substituution muunnelmien lisäksi on tutkittu myös tyypiatomien paikan muuttamista seitsenrenkaassa. Kuvassa 2.4. esitetään tyypiatomien paikan vaikutus nimeämiseen.



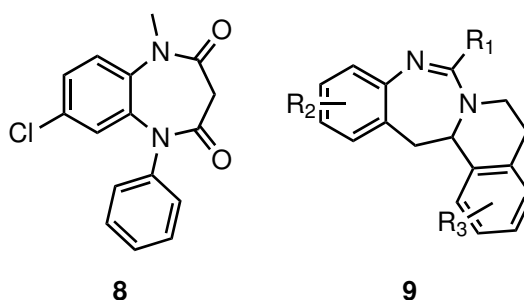
**Kuva 2.4.** Tyypiatomit voivat sijaita seitsenrenkaan eri kohdissa. Kuvassa on osoitettu rakenteen nimeäminen esimerkkimolekyylien avulla.

1,4-bentsodiatsepiinit ovat eniten tutkittu bentsodiatsepiinien ryhmä, sillä ne ovat kiinnostavia biologisen aktiivisuutensa vuoksi [9]. Esimerkiksi juuri klooridiatsepoksidi **4** ja diatsepaami **5** kuuluvat 1,4-bentsodiatsepiineihin, mutta myös monia muita eri tavoin substituoituja rakenteita kuuluu tähän ryhmään. 1,4-bentsodiatsepiinien tutkimus on keskittynyt paljon niiden rakenteen kehittämiseen esimerkiksi lääkeainesoveluksia varten, mutta tutkimusta on tehty myös synteessimenetelmien kehittämiseksi. Tästä esimerkkinä on 1,4-bentsodiatsepiinien synteesi kiinteän faasin pinnalla (kuva 2.5.), jota voidaan hyödyntää kombinatorisen kemian bioaktiivisten 1,4-bentsodiatsepiinijohdannaisten etsimisessä [14].



**Kuva 2.5.** Ellmanin 1,4-bentsodiatsepiinien synteesi kiinteän faasin pinnalla. Fmoc = fluorenyylimetyylioksykarbonyyli [14]

Toinen paljon tutkittu bentsodiatsepiinien ryhmä on 1,5-bentsodiatsepiinit. Niiden synteesi on suhteellisen helppoa ja niitä voidaan valmistaa yksinkertaisista lähtöaineista [9], kuten malonihapon ja 2-nitrodifenyyliamiinin johdannaisista [15]. 1,5-bentsodiatsepiineillä on havaittu olevan lääkeaineominaisuuksia myös muun muassa rauhoittavana lääkkeenä, mutta 1,5-bentsodiatsepiinien dioksojohdannaisilla on havaittu myös kouristuksia laukaisevia ominaisuuksia. [16] Klobatsaami **8** (kuva 2.6.) on 1970-luvun vaihteessa syntetisoitu [17] 1,5-bentsodiatsepiinien tunnettu lääkeainesovellys, jota käytetään myös Suomessa epilepsian hoidossa [7].

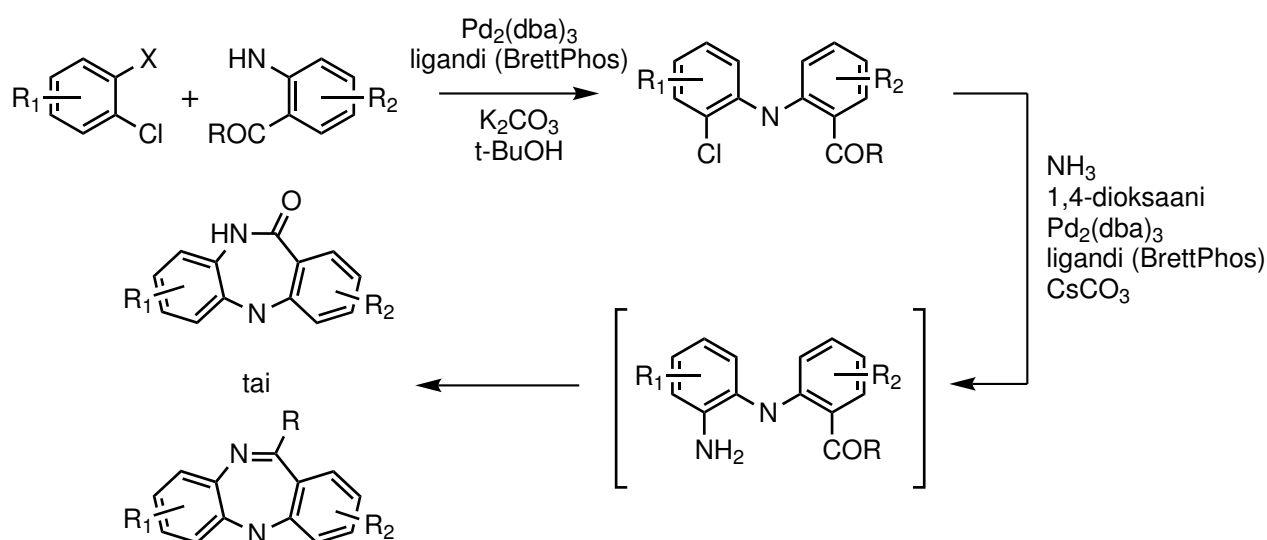


**Kuva 2.6.** 1,5-bentsodiatsepiineihin kuuluva klobatsaami **8** ja 1,3-bentsodiatsepiineihin kuuluva tetrahydroisokinoliini(2,1-e)(1,3)bentsodiatsepiini **9**

Merkittävästi vähemmän tutkittu bentsodiatsepiinien joukko ovat 1,3-bentsodiatsepiinit, vaikka niillä on havaittu masennuslääkkeen ominaisuuksia. Aiemmin esitetyistä bentsodiatsepiineista poiketen 1,3-bentsodiatsepiineilla bentseenirenkaan A kloorisubstituutio alentaa molekyylin biologista aktiivisuutta. [18] 1,3-bentsodiatsepiineista esimerkiksi tetrahydroisokinoliini(2,1-e)(1,3)bentsodiatsepiineillä **9** on havaittu lääkeaineominaisuuksia muistisairauksien, kuten Alzheimerin taudin hoidossa [19]. Hoechst-Rousselin patentissa [19] esitetyn synteesireitin reaktio-olosuhteet ovat

kuitenkin hankalat ja saanto jää matalaksi. Ma'n tutkimusryhmä [20] on myöhemmin parantanut synteesireittiä, mutta tiedettävästi toistaiseksi 1,3-bentsodiatsepiineja ei ole markkinoilla. 1,2- ja 2,3- bentsodiatsepiineille yhteistä on niiden sisältämä N–N-sidos. Näille julkaistuja synteesireittejä ja erityisesti niiden renkaan sulkemiseen liittyviä vaiheita esitetään kappaleissa 2.1 ja 2.2.

Vaikka bentsodiatsepiinien tutkimus on ollut aktiivista 1950-luvun puolivälistä asti, uusia synteesivaihtoehtoja ja rakenteita tutkitaan edelleen. Uusinta tutkimusta edustaa Tselikhovskyn ja Buchwaldin dibentsodiatsepiinien synteesireitti (kuva 2.7), jossa synteesi on pyritty tekemään mahdollisimman tehokkaasti. Toistaiseksi tämä on lyhin dibentsodiatsepiinien syntetisoimiseksi esitetty reitti. [21] Uusinta tutkimusta kuvaa toisaalta myös Nardin ryhmän vastajulkaistu vihreän kemian lähtökohdista suunniteltu synteesireitti 1,5-bentsodiatsepiineille, joissa synteesi on suoritettu ilman liuotinaineiden käyttöä [22].



**Kuva 2.7.** Tselikhovskyn ja Buchwaldin dibentsodiatsepiinien synteesi [21]

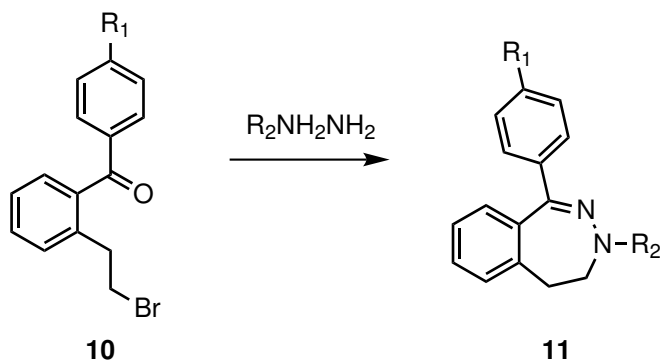
Uusien rakenteiden luomisen lähtökohdat ovat parempien lääkeaineominaisuuksien omaavien bentsodiatsepiinien löytämisessä. Nykyiset bentsodiatsepiinit ovat melko turvallisia verrattaessa niitä esimerkiksi ennen käytettyihin barbituraatteihin suuren terapeuttisen leveytensä ansiosta. Ongelmia esiintyy kuitenkin edelleen esimerkiksi bentsodiatsepiinien väärinkäytöksen ja niiden aiheuttaman fyysisen riippuvuuden suhteen. [23]

## 2.1 2,3-bentsodiatsepiinit ja renkaan muodostus

2,3-bentsodiatsepiinit poikkeavat 1,4- ja 1,5-bentsodiatsepiineista farmakologisilta ominaisuuksiltaan. Esimerkiksi 2,3-bentsodiatsepiineihin kuuluva tofisopaami on selektiivisesti ahdistusta lievittävä lääke, eikä se sitoudu tyypillisten bentsodiatsepiinien tapaan bentsodiatsepiinireseptoreihin. Siltä puuttuu muiden bentsodiatsepiinien tapaan rauhoittava, nukuttava, kouristuksia laukaiseva ja lihasrelaksaatiovaikutus [24, 25]. 2,3-bentsodiatsepiineista voidaan substituentteja muokkaamalla valmistaa myös selektiivisesti esimerkiksi Alzheimerin taudin [26] ja epilepsian hoitoon [25, 2] potentiaalisesti soveltuvia lääkeaineita.

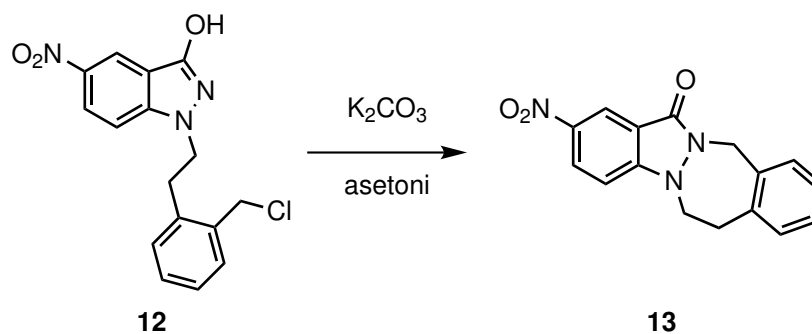
### Nukleofiiliset substituutioreaktiot

2,3-bentsodiatsepiinejä voidaan valmistaa erilaisilla synteesimenetelmillä. Tyypillisesti rakenteen N–N-sidos saadaan reaktiossa jo valmiiksi kyseisen sidoksen sisältävän hydratsiinin kanssa. Hydratsiinit voivat olla rakenteeltaan substituoituja tai substituoitumattomia ja se voi reagoida aromaattisen aldehydin tai ketonin karbonyyliryhmään, jolloin muodostuu hydratsoni. Syntynyt hydratsoni voi reagoida halogeenin kanssa, jolloin rengasrakenne ja uusi C–N-sidos muodostuu intramolekulaarisessa aminaatioissa. Tämän tyyppinen reaktio tapahtuu esimerkiksi 2-(2-bromoetyyli)bentsofenonin **10** ja hydratsonin välillä [9]. Reaktio on esitetty kuvassa 2.8.



**Kuva 2.8.** 2-(2-bromoetyyli)bentsofenonin reaktio hydratsiinin kanssa [9]

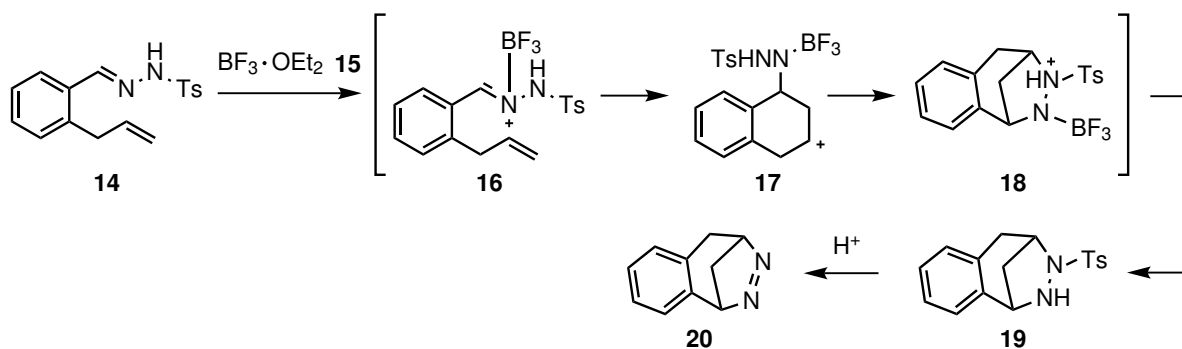
Myös muita nukleofiilisiä substituutioreaktioita voidaan käyttää renkaan sulkemiseen. Tällaisesta on esimerkkinä 1-(ω-kloorialkyyli)indatsololin **12** intramolekulaarinen renkaan sulkeutuminen. Rengas sulkeutuu refluksoitaessa 1-(ω-kloorialkyyli)indatsololia **12** asetonissa kaliumkarbonaatin kanssa. [28] Synteesi on esitetty kuvassa 2.9.



**Kuva 2.9.** 1-(ω-kloorialkyyli)indatsolin renkaan sulkeutuminen intramolekulaarisessa nukleofiilisessä substituutioreaktiossa [28]

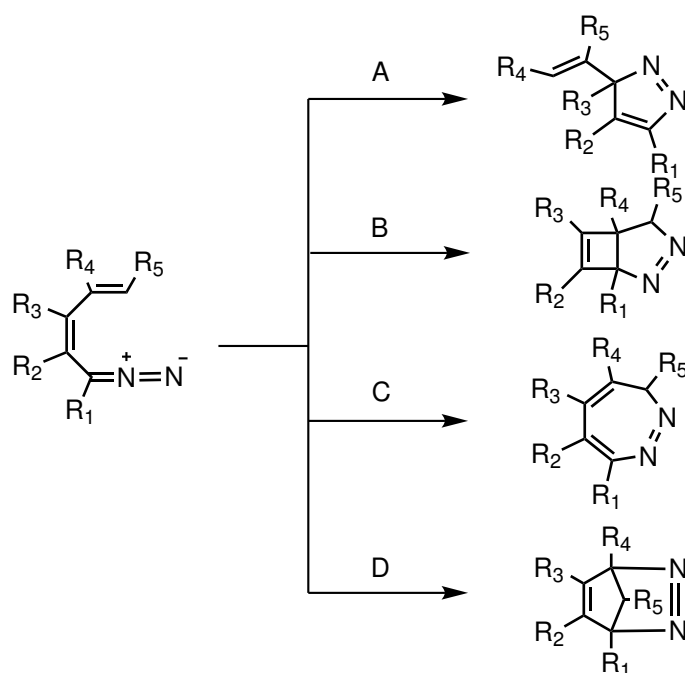
### Additioreaktiot

Substituutioreaktion lisäksi 2,3-bentsodiatsepiinirengas voidaan sulkea additioreaktiolla. Tyydyttymättömien tosyylihydratsonien on havaittu muodostavan rengasrakenteita reaktiossa booritrifluorieteraatin kanssa kuvan 2.10. mukaisesti. Kyseisessä reaktiossa Lewis-happo booritrifluoridi **15** kiinnittyy ensin hydratsonin **14** tyyppiin, jolloin se indusoi kuusirenkaan **17** muodostumisen additioreaktiolla. Kuusirenkainen välituote **17** on karbokationinen, jolloin tyyppi voi reagoida siihen muodostaen seitsenrenkaan **18**. Reaktion lopuksi tosyyliryhmä irtoaa hapon avulla, jolloin rakenteeseen muodostuu uusi N=N-kaksoissidos. Tuotteena saadaan silloittunut 2,3-bentsodiatsepiini **20**. [29]



**Kuva 2.10.** Intramolekulaarinen sykloadditio reaktiossa booritrifluorieteraatin kanssa [29]

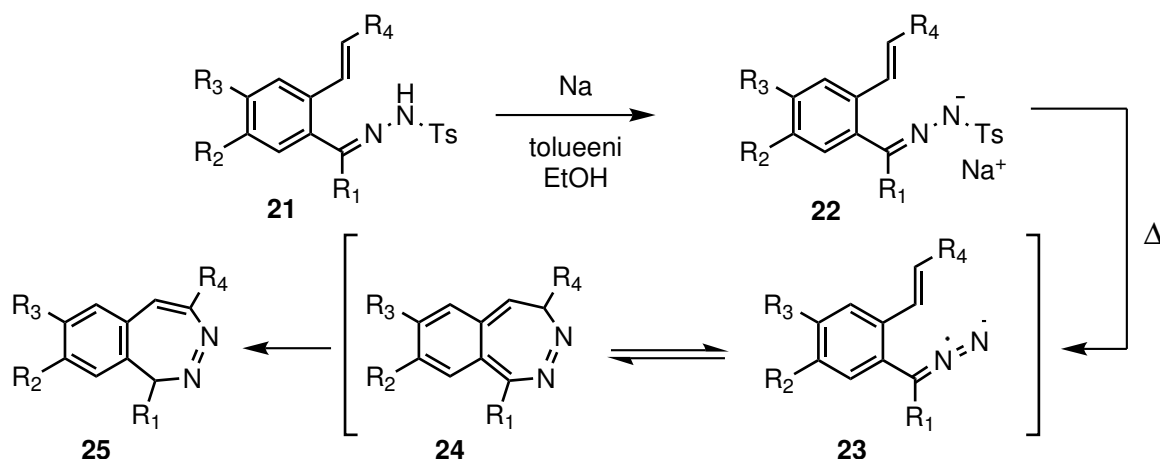
Reaktio-olosuhteet ja substituenttien aiheuttamat steeriset esteet vaikuttavat sykloaddition luonteeseen merkittävästi. Erilaisia syklistaatiovaihtoehtoja on esitetty kuvassa 2.11. Näistä ainoastaan reitit B ja C tuottavat seitsenrenkaisen diatsepiinirakenteen. [30]



**Kuva 2.11.** Erilaisia renkaan sulkeutumisvaihtoehtoja sykloadditioissa [30]

Kuvan 2.11. reaktioreiteistä tyypillisin on reitti A. Reaktio etenee muita reittejä vain, jos reitin A pyratsolirakenteen muodostumiselle on olemassa esteitä. On erittäin harvinaista, että reaktio tapahtuisi reittiä B tai D pitkin. Näin ollen 2,3-bentsodiatsepiinin valmistamiseksi reaktio-olosuhteet on valittava niin, että reitti A estetään, jolloin reitti C muodostuu vallitsevaksi. [30] Esimerkiksi suurikokoiset substituentit, joilla on kyky estää konjugaatiota ja kaksoissidoksista aiheutuvat rengasjännitykset vaikuttavat siihen, mikä reaktioreiteistä on vallitsevin ja tuottaa stabiileimman lopputuotteen [31]. Reittiin C ohjaavia substituentteja ovat muun muassa fenyyli-, p-tolyyli- ja metoksiryhmä. Nämä seikat huomioiden diatsoalkaanista voidaan valmistaa 1,7-syklisaatiolla 2,3-bentsodiatsepiini esimerkiksi kuvan 2.12. mukaisella reaktiolla. Kyseisessä reaktiossa substituoitu  $\alpha$ -(o-alkenyyliaryyli)diatsoalkaani **23** valmistetaan hajottamalla termisesti vastaava p-tosyylihydratsonin natriumsuola **22**. Tämän jälkeen tapahtuu elektrosyklinen renkaan sukeutuminen ja vedyn siirtyminen siten, että bentseenirenkaan aromaattisuus säilyy. Tällaisia reaktioita voidaan suorittaa refluksoiden toluenissa, sykloheksaanissa tai dimetoksietaanissa. [30]

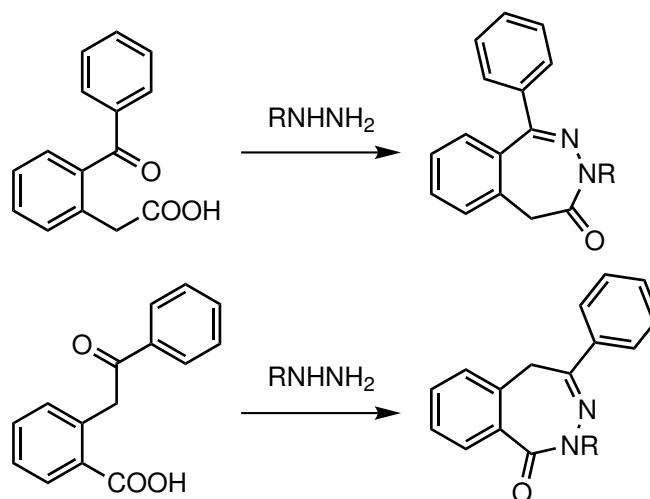




**Kuva 2.12.** Diatsoalkaanin 1,7-elektrosyklinen renkaan sulkeutuminen.  $R_1 = H, Ph$ ,  $R_2$  ja  $R_3 = H, Me, Et, Ph, p\text{-tolyyli}$ ,  $R_4 = H, OMe$

### Kondensaatioreaktiot

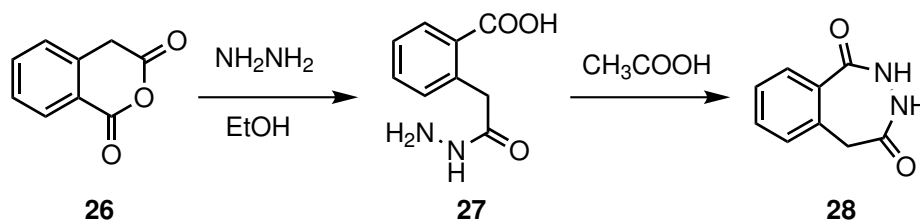
Substituutio- ja additioreaktioiden lisäksi hydratsonit reagoivat kondensaatioreaktiossa karboksyylihappojen kanssa. Näissä reaktioissa muodostuu keto-funktionaalisuuden sisältäviä bentsodiatsepinoneja. Kuvasta 2.13. havaitaan, että ketoryhmä voi olla diatsepiinirenkaassa eri asemassa sen mukaan, millainen lähtöaine on rakenteeltaan. Ketoryhmän paikan määrittelee karboksyylihapporyhmän sijainti alkuperäisessä rakenteessa.



**Kuva 2.13.** Bentsodiatsepinonien valmistus hydratsiinin ja karboksyylihapon välisellä kondensaatioreaktiolla. Reaktioissa  $R$  voi olla myös  $H$ . [25, 32]

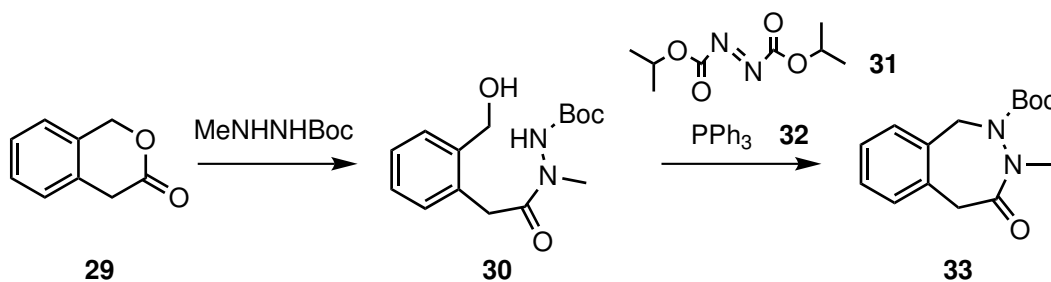
Kondensaatioreaktiolla voidaan syntetisoida myös kaksi ketoryhmää sisältäviä rakenteita (kuva 2.14.). Tällöin renkaaksi sulkeutuvan molekyylin tulee sisältää karboksyylihapporyhmän lisäksi myös toinen karbonyyliryhmä. Kyseisessä reaktiossa hydratsiini rikkoo homoftaalianhydridin **26** muodostaen tuotteen **27** etanolissa. Kun

tämän tuotteen annetaan reagoida etikkahapossa, syntyy lopullinen 2,3-bentsodiatsepidionirakenne **28**. [34]



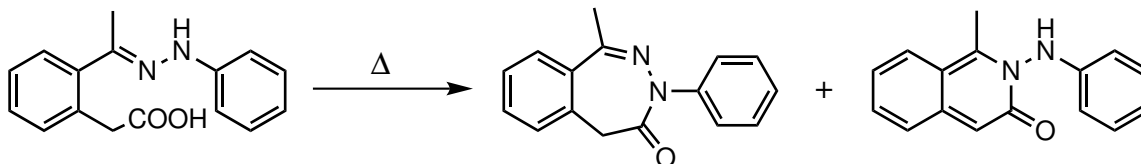
**Kuva 2.14.** 2,3-bentsodiatsepidionien synteesi [34]

Aryylilaktoneista voidaan valmistaa 2,3-bentsodiatsepiineja myös intramolekulaarisella Mitsunobu-reaktiolla, jossa kondensaatioreaktio tapahtuu amiinin ja alkoholin välillä. Katalyyttisen määrän etikkahappoa ja hydratsiinin, kuten  $\text{MeNHNHBoc}$ :n avulla voidaan tuottaa kuvan 2.15. välituote **30**, joka voidaan sulkea renkaaksi diisopropyliatsodikarboksylaatin **31** ja trifenyylifosfiinin **32** avulla. [35, 36] Kyseinen synteessireitti on esitetty kuvassa 2.15.



**Kuva 2.15.** Renkaan sulkeminen Mitsunobu-reaktiolla [35]

Kondensaatioreaktioissa voidaan käyttää myös eri tavoin substituoituja hydratsiineja [36]. Tämän tyyppisissä kondensaatioreaktioissa voi sivutuotteena syntyä myös kuusirengasrakenne, sillä reaktio voi tapahtua kumpaan tahansa tyypeen (kuva 2.16.) [9].

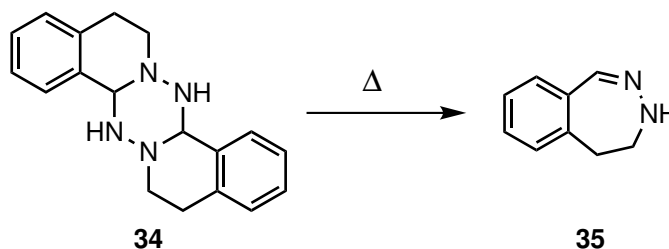


**Kuva 2.16.** Intramolekulaarisessa kondensaatiossa voi muodostua seitsenrenkaan lisäksi myös kuusirenkainen sivutuote [9]

## Rengaskoon muuntelu

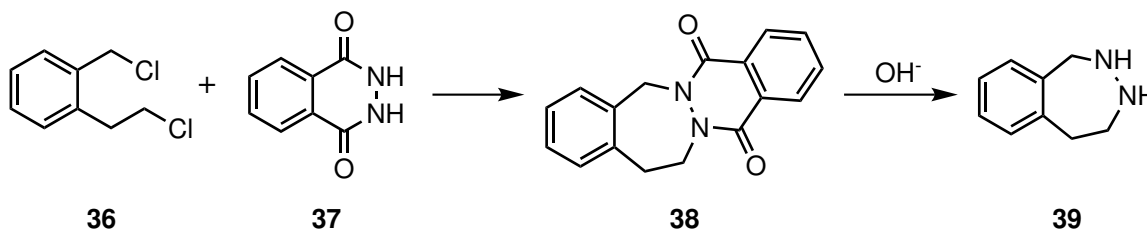
Seitsenrenkaita voidaan valmistaa myös pienempien renkaiden kokoa kasvattamalla. Esimerkiksi di-isokinoliinitetratsiini **34** voidaan hajottaa pyrolyysillä, jolloin se hajoaa

tuottaen 2,3-bentsodiatsepiinin kuvan 2.17. mukaisesti. Pyrolyysi suoritetaan kuumentamalla di-isokinoliinitetratsiinia **34** hapettomissa olosuhteissa sellaisenaan, tai lisäämällä isokinoliinia liuottimeksi. [9]



**Kuva 2.17.** Di-isokinoliinitetratsiinin **34** pyrolyysi tuottaa 2,3-bentsodiatsepiinin [9]

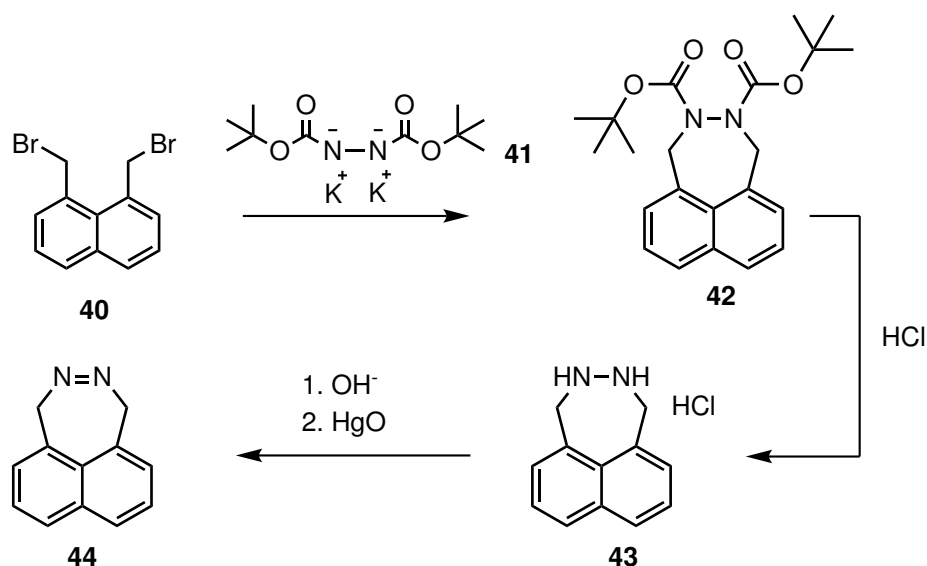
Kuvan 2.17. 2,3-bentsodiatsepiini voidaan edelleen pelkistää palladiumkatalyyssissä. Vastaava pelkistetty muoto voidaan kuitenkin syntetisoida myös emäksisissä olosuhteissa dikloridin **36** ja ftaalihydratsidin **37** reaktiossa kuvan 2.18. mukaisesti. Tässä reaktiossa ftaalihydratsidin **37** kuusirenkaan tyypiatomit siirtyvät osaksi dikloridista **36** muodostuvaa 2,3-bentsodiatsepiinirunkoa **38**. Alkuperäinen ftaalihydratsidiosa irtoaa emäksen vaikutuksesta. [9]



**Kuva 2.18.** Dikloridin **36** ja ftaalihydratsidin **37** reaktio 2,3-bentsodiatsepiinin **39** tuottamiseksi [8]

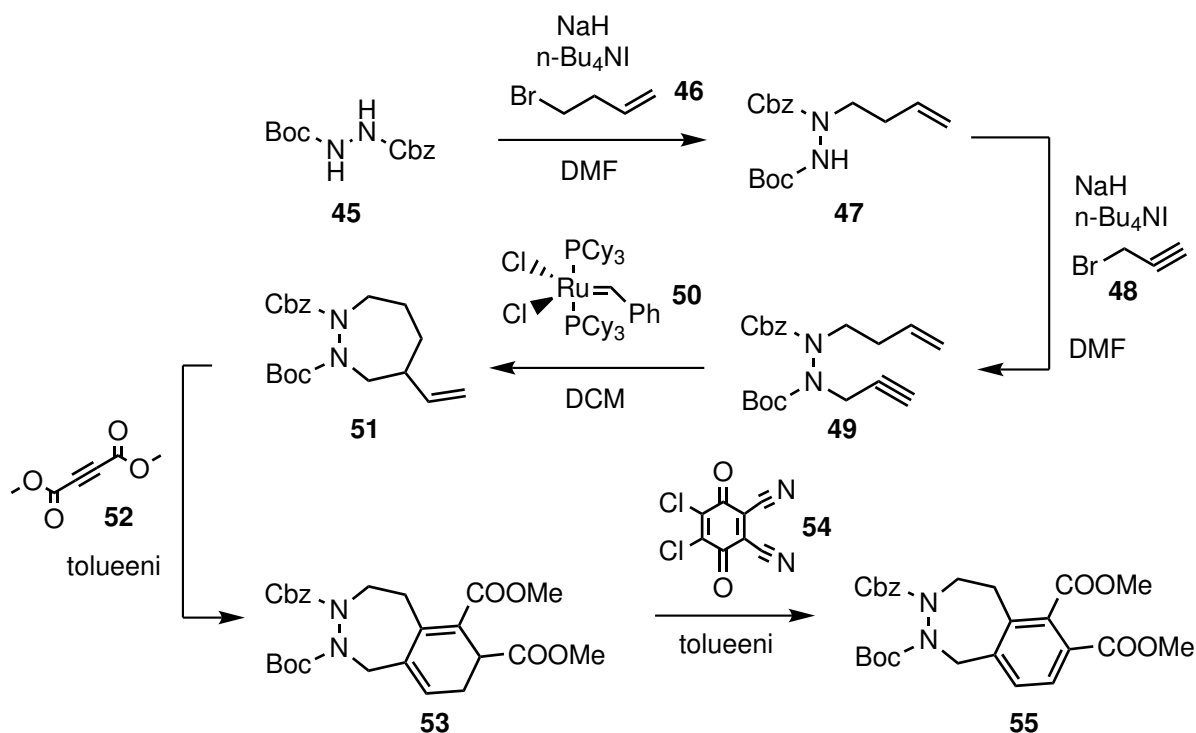
### C-C- tai N-N-sidoksen muodostuminen renkaan sulkeutuessa

2,3-bentsodiatsepiinien alaluokkaan kuuluvat myös 2,3-naftodiatsepiinit, joissa kaksi aromaattista rengasta on kiinni toisissaan. Myös tällaisten aineiden renkaan sulkeminen sisältää samoja vaatimuksia kuin tyypillisten bentsodiatsepiinien renkaan sulkeutuminen. Carpino [37] esitti tällaiselle rakenteelle synteisireitin, jossa bis-halometyyliareeni **40** reagoi tertbutyylihydratsodiformaatin kaliumsuolan **41** kanssa tuottaen seitsenrengasrakenteen **42** kuvan 2.19. mukaisesti. Muodostunut seitsenrenkas **42** reagoi edelleen vetykloridin kanssa, jolloin karbotertbutoksiryhmä irtoaa. Syntynyt suola **43** voidaan hydrolysoida emäksellä, jonka jälkeen molekyyli hapetetaan elohopeaoksidilla atso-tuotteeksi **44**. Myös muita hapettimia voidaan käyttää. Suolan emäshydrolyysissä syntynyt tyydyttynyt seitsenrengasrakenne on melko epästabiili ja sen on havaittu hapettuvan osittain jo ilmassa. [37]



**Kuva 2.19.** Bis-halometyyliareenin **40** reaktio tertbutyylihydratsodiformaatin kaliumsuolan **41** kanssa 2,3-naftodiatsepiinin **44** tuottamiseksi [37]

Edellisistä poikkeava tapa valmistaa 2,3-bentsodiatsepiini on koota aromaattinen rengas reaktion viimeisessä vaiheessa kuvan 2.20. reaktioreitin mukaan. Reaktion ensimmäisessä vaiheessa suoritetaan hydratsiinin **45** alkylointi natriumhydridin ja 4-bromobut-1-eenin **46** kanssa käyttäen  $\text{n-Bu}_4\text{NI}$ :a katalyyttinä. Enyynin **49** muodostamiseksi suoritetaan vastaava alkylointi uudestaan 3-bromoprop-1-yyillä **48**. Tämän jälkeen suoritetaan metateesireaktio, jossa rengas sulkeutuu. Reaktio tapahtuu, kun enyyniä **49** refluksoidaan DCM-liuoksessa Grubbsin katalyytin **50** kanssa. Seitsenrenkaan muodostamisen jälkeen aromaattisen renkaan runko valmistetaan Diels-Alder-reaktiossa dimetyyliasetyleenidikarboksylaatin **52** kanssa. Kun rengas **53** hapetetaan 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinonilla **54**, tuotteena saadaan 2,3-bentsodiatsepiini **55**. Samanlaisella strategialla voidaan valmistaa myös muita, erikokoisia aromaattisia heterosyklejä. [1]



**Kuva 2.20.** 2,3-bentsodiatsepiinin valmistus sulkemalla enyyni seitsenrenkaaksi ja rakentamalla siihen aromaattinen rengas Diels-Alder-reaktion ja hapetuksen avulla. Cy = syklohekseeni, Bu = butaani, Cbz = karbobentsyylioksy, Boc = tertbutoksikarbonyyli [1]

## 2.2 1,2-bentsodiatsepiinit ja renkaan muodostus

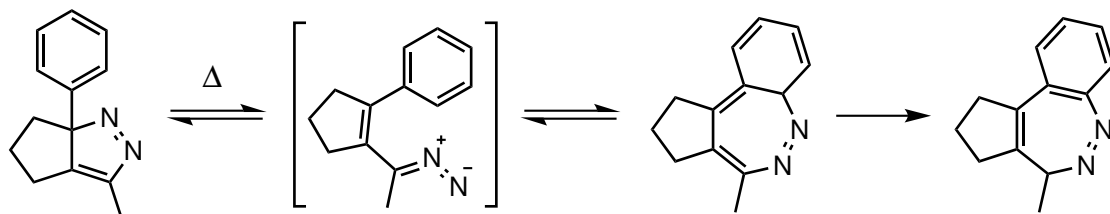
1,2-bentsodiatsepiineilla esiintyy 2,3-bentsodiatsepiinien tapaan N–N-funktionaalisuus. 1,2-bentsodiatsepiinien synteesiä on lähestytty samalla tavalla kuin 2,3-bentsodiatsepiinien synteesiä. Esimerkiksi edellisessä kappaleessa esitetyn kuvan 2.11. reitin C 1,7-elektrosyklisaatiolla saadaan syntetisoitua 2,3-bentsodiatsepiinien tavoin myös 1,2-bentsodiatsepiineja [30].

### Additioreaktiot

1,2-bentsodiatsepiinien tapauksessa uusi C–N-sidos muodostuu aromaattisen renkaan hiilen ja typen välille, kun taas 2,3-bentsodiatsepiinien synteesissä C–N-sidos muodostuu allyylisen hiilen ja typen välille. Toisaalta tässä hiili on osa aromaattisen renkaan kanssa konjugoitunutta systeemiä, joten se on luonteeltaan aromaattisen hiilen kaltainen [30].

1,7-syklisaatiota tutkittaessa on havaittu myös, että vaikka pyratsolin muodostuminen onkin usein vallitseva reaktio, lämmittämällä viisirengasta tapahtuu uudelleenjärjestäytymistä, josta tuotteena saadaan 1,2-bentsodiatsepiini kuvan 2.21. mukaisesti.

Vaikka pyratsolin muodostuminen 1,5-syklisaatiolla on kineettisesti suotuisa reaktio, diatsepiinimuoto on termodynaamisesti stabiilimpi. [31]

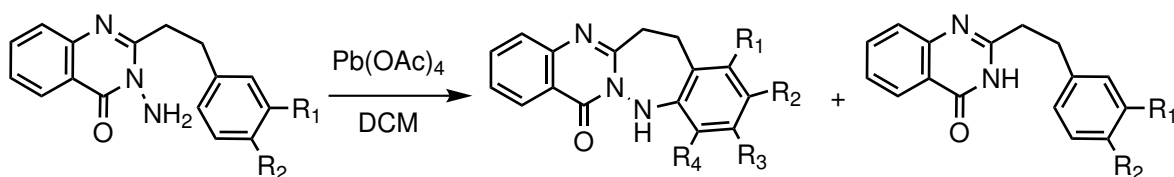


**Kuva 2.21.** Pyratsolin uudelleenjärjestäytyminen stabiilimmaksi diatsepiiniksi [31]

### Kondensaatio- ja hapetusreaktiot

1,2-bentsodiatsepinoneja voidaan valmistaa 2,3-bentsodiatsepinonien tapaan molekyylin primäärisen amiinin ja karboksyylihappo-osan välisellä kondensaatioreaktiolla. Toisaalta myös tässä reaktiossa rengas voi sulkeutua sekundäärisen amiinin reagoidessa, jolloin tuotteena saadaan kuusirengas. Yksinkertaisen 1,2-bentsodiatsepin-3-onin on havaittu olevan stabiili emäksisissä olosuhteissa, mutta rengas hydrolysoituu takaisin lähtöaineeseen kuumassa HCl-liuoksessa. [9]

1,2-bentsodiatsepiinien seitsenrenkaan sulkeminen voidaan tehdä yksinkertaisesti hapettamalla aminokinatsolonirakenne **56** lyijytetra-asetaatilla, jolloin muodostuu uusi aromaattisen hiilen ja typen välinen sidos kuvan 2.21. mukaisesti. Reaktion puutteena on sen herkkyys. Atkinsonin tutkimusryhmineen [38] on tutkinut metoksi-substituentin vaikutusta reaktion etenemiseen, jolloin he havaitsivat substituenttien paikan vaikuttavan merkittävästi reaktion saantoon. Lisäksi on huomattava, että amiini voi reagoida aromaattisessa renkaassa kahteen paikkaan, muodostaen silti seitsenrengasrakenteen. Tätä on kuvattu kuvassa 2.22. esittämällä molekyyllillä **57** neljä erilaista substituenttia. Reaktion tehokkuutta alentaa myös se, että näissä hapetusolosuhteissa syntyy tyypillisesti sivutuotteena deaminoitu rakenne **58**. [38]

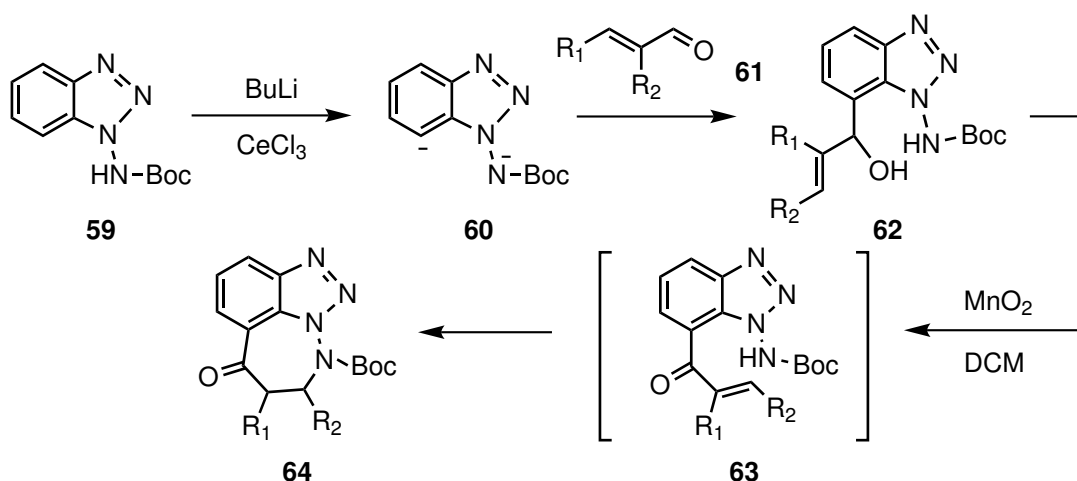


**Kuva 2.22.** Renkaan sulkeminen hapettamalla 3-amino-2-(arylylallyl)kinatsoloni lyijytetra-asetaatilla [38]

Kondensaatio- ja additioreaktioita voidaan hyödyntää myös valmistettaessa triatsoli-1,2-bentsodiatsepiineja. Triatsoliosia esiintyy myös esimerkiksi markkinoilla olevassa 1,4-bentsodiatsepiinissa, alpratsolaamissa **7**. Tällaisten rakenteiden synteesissä voidaan lähteä liikkeelle bentsotriatsolin N-Boc-johdannaisesta **59**, josta valmistetaan ensin dianioni **60** kuvan 2.23. mukaisesti reaktiossa cerium(III)kloridin ja butyyllitium-

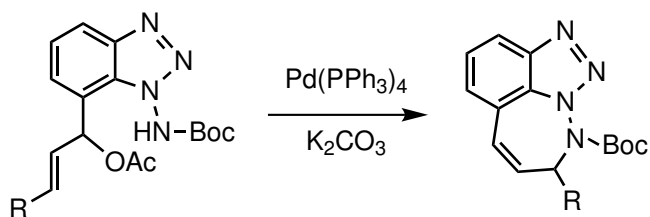
min kanssa. Tämän jälkeen dianionin **60** ja enaalin **61** välisessä kondensaatioreaktiossa muodostuu välituote **62**, joka voi hapettua reaktiossa mangaani(IV)oksidin kanssa vastaavaksi ketoniksi **63**. Samassa vaiheessa intramolekulaarisessa Michael-additiossa N-Boc-ryhmään ketonista muodostuu haluttu seitsenrenkasrakenne **64**. [39]

Kuvan 2.23. enaalin substituentit  $R_1$  ja  $R_2$  vaikuttavat jonkin verran syklisaation nopeuteen, mutta saannot ovat tutkituilla alifaattisilla ja aromaattisilla substituenteilla korkeita. Reaktio etenee hyvin myös kun  $R_1 = R_2 = H$ . [39, 40]



**Kuva 2.23.** 1,2,3-triaatsolo[1,2]bentsodiatsepiinin synteesi dianionin ja enaalin välisellä kondensaatiolla ja Michael-additiolla [39]

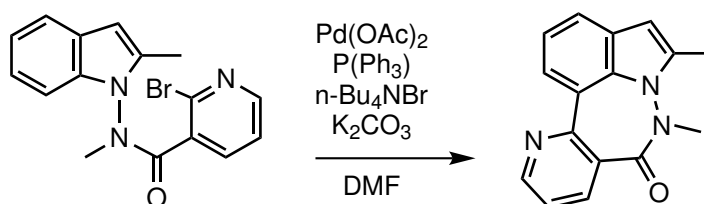
Renkaan sulkeminen voidaan tehdä samantyyppisillä rakenteilla myös palladiumkatalyyysissä kuvan 2.24. mukaisesti. Kyseisessä reaktiossa allyylisen asetaatin renkaan sulkeutuminen on mahdollista katalyytin koordinoituessa  $\pi$ -allyyliseen osaan. Tässä reaktiossa substituentin koko vaikuttaa huomattavasti reaktion nopeuteen, sillä esimerkiksi kun substituentti R vaihdetaan metyyliryhmästä suurempaan propyyliryhmään, reaktio hidastuu merkittävästi. Saavutetut saannot olivat kuitenkin kaikilla tutkituilla substituenteilla olleet 50–60 % luokkaa. Sivutuotteina reaktioissa on havaittu muodostuvan vaihtelevia määriä Boc-suojauksesta vapautuneita amiineja. Toisaalta seitsenrenkasta vastaavan viisirenkaan muodostumista ei ole havaittu ollenkaan, mahdollisesti viisirenkaaseen kohdistuvasta suuresta rengasjännityksestä johtuen. [40]



**Kuva 2.24.** Allyylisen asetaatin palladiumkatalysoitu syklisaatio [40]

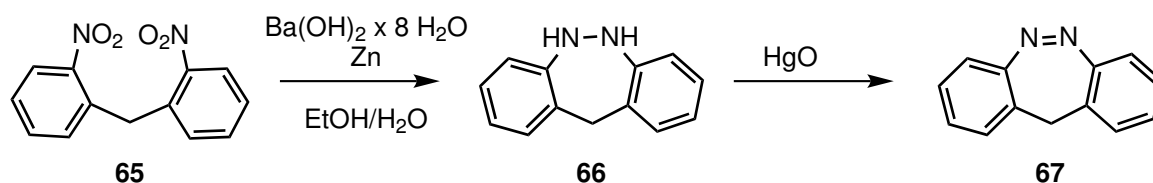
## C-C- tai N-N-sidoksen muodostuminen renkaan sulkemisessa

Edellä mainittujen 1,2-bentsodiatsepiinien renkaan sulkeutumisiin on liittynyt joko aromaattisen tai alifaattisen hiilen ja typen välisen uuden sidoksen muodostuminen. Näiden lisäksi 1,2-bentsodiatsepiinirunko on saatu valmistettua myös Heck-reaktiossa, jossa renkaan sulkemiseksi vaadittava uusi C–C-sidos muodostuu palladiumkatalysoidusti aryylihalidin reaktiossa aromaattiseen renkaaseen kuvan 2.25. mukaisesti. Kyseinen reaktio on suoritettu ylimäärässä trifenyylifosfiinia, jolloin reaktio tuotti seitsenren-  
gasrakennetta 41 % saannolla. [41]



**Kuva 2.25.** Seitsenrenkaan sulkeutuminen Heck-reaktiossa uuden C-C-sidoksen muodostumisen kautta [41]

Myös N–N-sidoksen muodostumista voidaan käyttää renkaan sulkemiseen. Dibentso[c,f][1,2]diatsepiinien rakenteessa kaksi aromaattista rengasta on silloittunut toisiinsa diatseenifunktionaalisuuden kautta. Tämän rakenteen seitsenrenkas voidaan sulkea kahden aromaattisen nitroryhmän välisessä reaktiossa pelkistämällä kidevedellisen bariumhydroksidin ja sinkin avulla. Syntynyt väliaine **66** voidaan edelleen hapettaa elohopeaoksidin avulla atso tuotteeksi **67**, kuten kuvassa 2.26. on esitetty. [42] Näiden lisäksi myös monia muita reagensseja voidaan käyttää pelkistämään nitro-ryhmiä atso- tai hydratsioyhdisteiksi. Joidenkin reagenssien käyttö johtaa kuitenkin rengasrakenteen hajoamiseen esimerkiksi diamiiniksi. [43]



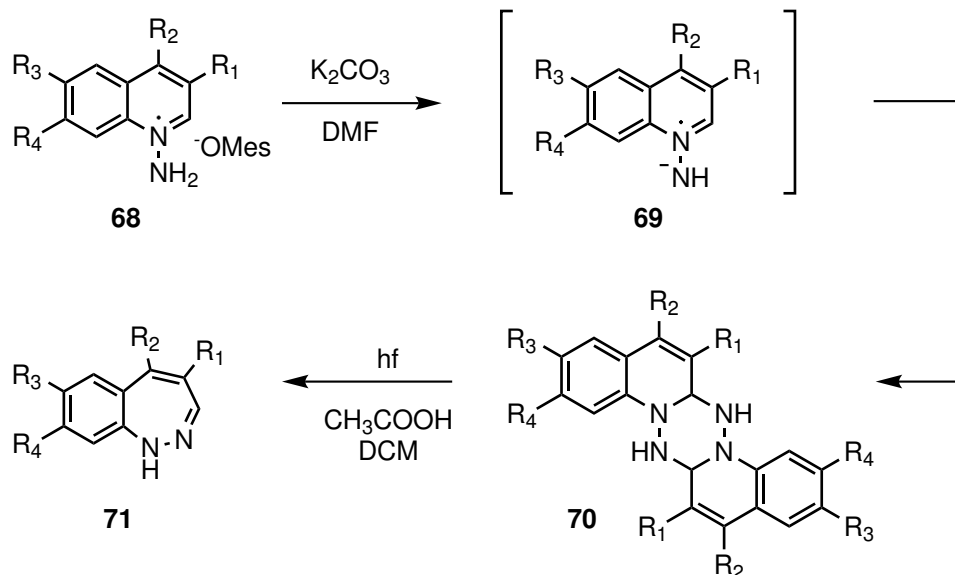
**Kuva 2.26.** Dibentso[c,f][1,2]diatsepiinien valmistus dinitrorakenteesta [42]

## Valoindusoidut reaktiot

1,2-bentsodiatsepiinien synteesiä tutkittaessa on havaittu, että reaktiivinen molekyyli voidaan muodostaa valoindusoidusti. Ensimmäiset täysin tyydyttymättömät 1H-1,2-diatsepiinit tehtiin kasvattamalla renkaan kokoa valoindusoidusti [44]. Renkaan kokoa kasvattamalla voidaan syntetisoida myös täysin tyydyttymätön 1H-1,2-bentsodiatsepiini **71**. Kuvan 2.27. reaktio aloitetaan N-aminokinoliniummesityleenisulfonaatista **68**, joka voidaan valmistaa aminoimalla vastaava kinoliini o-mesityleenisulfonyylihydroksyyli-



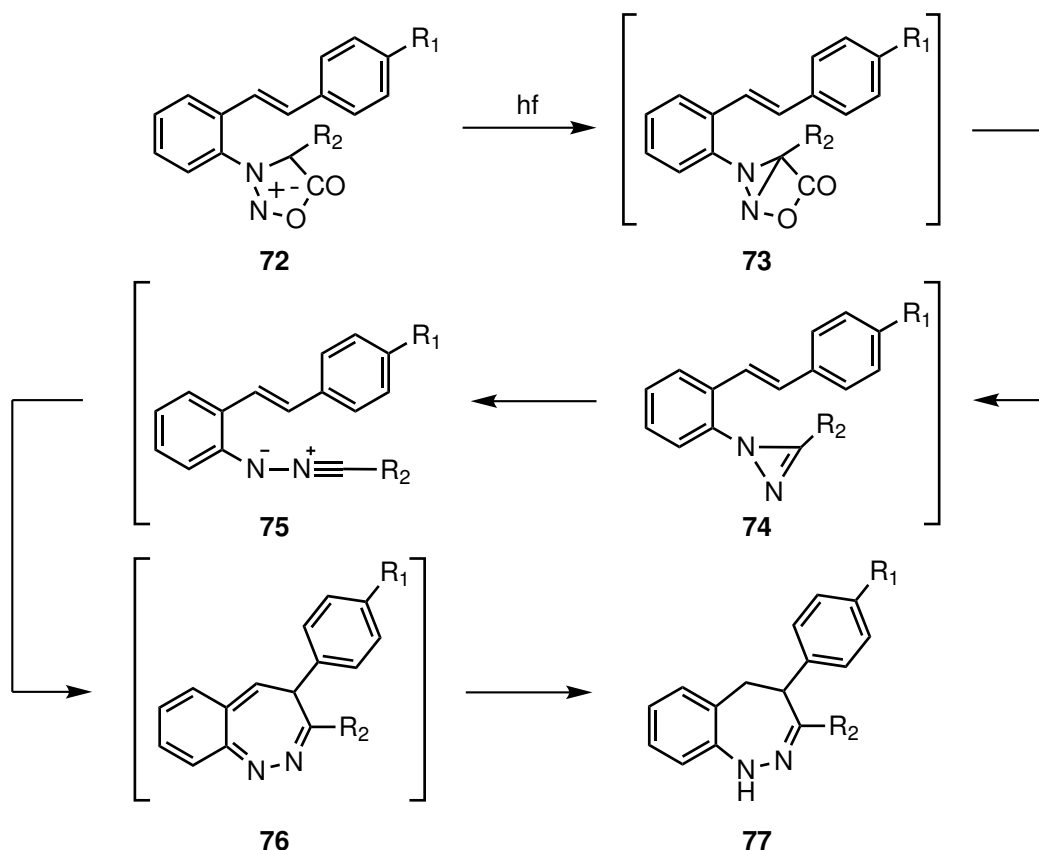
amiinilla. Kun suolan **68** annetaan reagoida kaliumkarbonaatin kanssa, saadaan N-iminokinolinium ylidi **69**, joka reagoi edelleen dimeeriksi **70**. Kun dimeeri **70** altistetaan valolle etikkahapon ja DCM:n liuoksessa, se muodostaa halutun bentsodiatsepiinirakenteen **71**. [45]



**Kuva 2.27.** 1,2-bentsodiatsepiinin valoindusoitu synteesi N-iminokinoliniumylididimeeristä **70** [45]

3-asemasta substituoituja 1,2-bentsodiatsepiineja ei voida valmistaa suoraan tällä menetelmällä, sillä 3-asemasta substituoitunut kinoliini ei muodosta N-ylididimeerejä. 3-aseman substituentti voidaan kuitenkin liittää rakenteeseen lisävaiheen kautta. Tässä menetelmässä 1,2-bentsodiatsepiinista valmistetaan vastaava N-oksidi, josta saadaan hapon tai emäksen avulla 3-aseman substituution mahdollistava välituote. [46]

Valoa voidaan hyödyntää 1,2-bentsodiatsepiinien renkaan sulkemisessa myös reaktiivisen nitrili-imiinin valmistamisessa. 3-asemasta substituoitu 1,2-bentsodiatsepiini on valmistettu sydnonisubstituoidusta stilbeenistä **72** hajottamalla sydnonirengas valon avulla. Hajoamistuotteena syntyy nitrili-imiini **75**, jolle tapahtuu myös aiemmin esitetty 1,7-elektrosyklisaatio bentsodiatsepiinirenkaan muodostamiseksi. [47] Tämä synteesireitti on esitetty kuvassa 2.28.



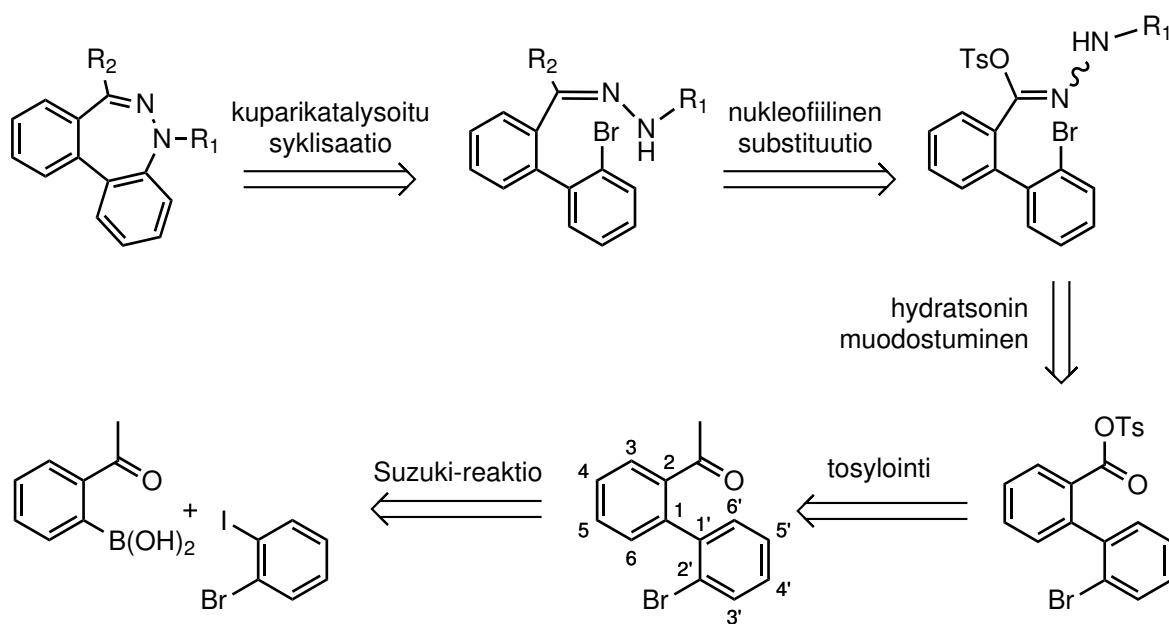
**Kuva 2.28.** 1,2-bentsodiatsepiinin **77** valmistus sydnonisubstituoidusta stilbeenistä **72** nitrili-imiinin **75** 1,7-elektrosykliisaatiolla [47]

Kuvan 2.28. synteesissä renkaan muodostumisen kannalta merkittävää on sydnonirenkaan muuntuminen sopivaan reaktiiviseen muotoon. Valon vaikutuksesta sydnonirengas **72** muodostaa ensin diatsiridiinirenkaan **73**. Tästä lohkeaa hiilidioksidimolekyyli, mikä saa aikaan diatsiriinin **74** muodostumisen. Tämä kolmirengas hajoo edelleen reaktiiviseksi nitrili-imiiniksi **75**, joka reagoi stilbeenirunkoon muodostaen täysin tyydyttymättömän seitsenrengasrakenteen **76**. Koska reaktiossa on läsnä konjugoitunut systeemi, myös monia muita reaktioita voi tapahtua. Butkovic'n ryhmä [47] havaitsi, että lähtöaine sydnonin substituentit vaikuttavat merkittävästi reaktioreittiin. 3,4-disubstituoiduista sydnoni-imiineistä on saatu valmistettua 1,2-bentsodiatsepiineja hyvillä saannoilla. [47]

1,2- ja 2,3-bentsodiatsepiinien valmistuksen viimeisenä vaiheena on usein seitsenrenkaan sulkeminen. Edellä esitettiin useita esimerkkejä, kuinka renkaan sulkeminen voidaan tehdä. Koska rakenne sisältää N–N-rakenteen, renkaan sulkeminen tehdään usein muodostamalla uusi C–N-sidos esimerkiksi kondensaatio-, substituutio- tai additioreaktiolla. Tämän lisäksi on esitetty myös muutama C–C- tai N–N-sidoksen muodostumiseen perustuva renkaan sulkemistapa. Rengas saadaan suljettua, kun lähtöaineena on siihen soveltuva molekyyli. Tällaisen molekyylin, kuten esimerkiksi hydratsonin, kinoliinin tai diatsoalkaanin synteesi voi vaatia useita reaktiovaiheita.

### 3 SYNTEESIREITIN LÄHTÖKOHDAT

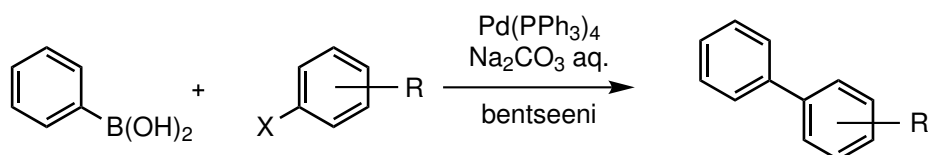
Tuula Kylmälän väitöskirjassa esitetään viisivaiheinen synteesireittisuunnitelma uusien seitsenrenkaisten bifenyyliden valmistamiseksi [48]. Synteesireitissä valmistetaan ensin 2'-asemassa hyvän lähtevän ryhmän, kuten bromin, sisältävä asetobifenyyl. Saadun bifenyylin karbonyylin  $\alpha$ -asemaan lisätään hyvä lähtevä ryhmä, kuten tosyyli, jonka jälkeen siitä muodostetaan hydratsoni. Hydratsonin muodostus ei ole selektiivinen reaktio, vaan se tuottaa anti- ja syn-isomeerien seoksen. Renkaanmuodostus tapahtuu kuitenkin vain anti-muodosta, joten anti-selektiivinen konfiguraatio täytyy muodostaa erillisessä reaktiovaiheessa. Tämän jälkeen rengas voidaan sulkea, jolloin saadaan kaksi tyyppiä sisältävä seitsenrenkas. Retrosynteettinen analyysi synteesireittisuunnitelmasta on esitetty kuvassa 3.1. Kuvassa on esitetty myös biaryyllisen rakenteen numerointi.



**Kuva 3.1.** Bifenyylistä valmistetun seitsenrenkaan retrosynteettinen analyysi ja biaryyllin numerointi [48]

### 3.1 Suzuki–Miyaura-reaktio

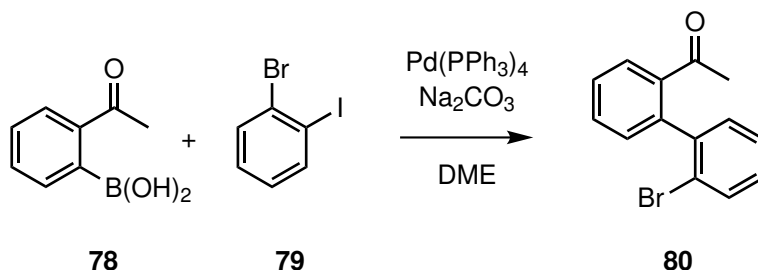
Reaktion ensimmäisessä vaiheessa biaryylin muodostus voidaan tehdä käyttäen Suzuki–Miyaura-reaktiota. Suzuki–Miyaura-reaktiossa uusi C–C-sidos muodostuu katalyyttisellä ristiinkytkeäntäreaktiolla fenyyliboorihapon ja aryylihalidin välille. Ensimmäisen keran tällainen reaktio on julkaistu vuonna 1981 (kuva 3.2.) [49].



**Kuva 3.2.** Aromaattinen Suzuki–Miyaura-reaktio. Halogeeninä  $X = \text{Br}$  tai  $\text{I}$  [49]

Tässä aromaattisessa Suzuki–Miyaura-reaktiossa fenyyliboorihappo reagoi aryylihalidin kanssa emäksisissä olosuhteissa, kun katalyyttinä toimi tetraakis(trifenyylifosfiini)palladium-kompleksi ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ). Emäksenä reaktiossa käytettiin natriumkarbonaatin vesiliuosta. Jo näissä tutkimuksissa havaittiin, että reaktio toimii hyvin bromi- ja jodiaryyleille, mutta huonosti klooratuille aromaattisille yhdisteille. [49] Tämän diplomityön Suzuki–Miyaura-reaktiossa aryylihalidina käytetään ortosubstituotua bromi-jodibentseeniä **79**. Reaktio tapahtuu kuitenkin selektiivisesti jodin kanssa, sillä tällaisessa reaktiossa aryylihalidien reaktiivisuus vähenee järjestyksessä  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} \gg \text{F}$ . Ortosubstituution tuomat steeriset esteet eivät ole aryylihalidien tapauksessa merkittäviä. [50, 51]

Seitsenrenkaan synteesireitin alussa tehtävässä Suzuki–Miyaura-reaktiossa toisena lähtöaineena käytettävä boorihappo on myös ortosubstituoitu rakenne, 2-asetyyli-fenyyliboorihappo **78**. Tässä lähtöaineessa disubstituoitu rakenne tuo steeristä estyneisyyttä boorin reaktiokeskukseen, joka saattaa jossain tapauksissa vaikuttaa reaktion saantoon ja nopeuteen [50]. Kyseisen reaktion (kuva 3.3.) havaittiin kuitenkin tuottavan varsin hyviä saantoja, eikä asetyyli-ryhmän tuoman estyneisyyden havaittu olevan merkittävä haitta reaktion etenemisen kannalta.

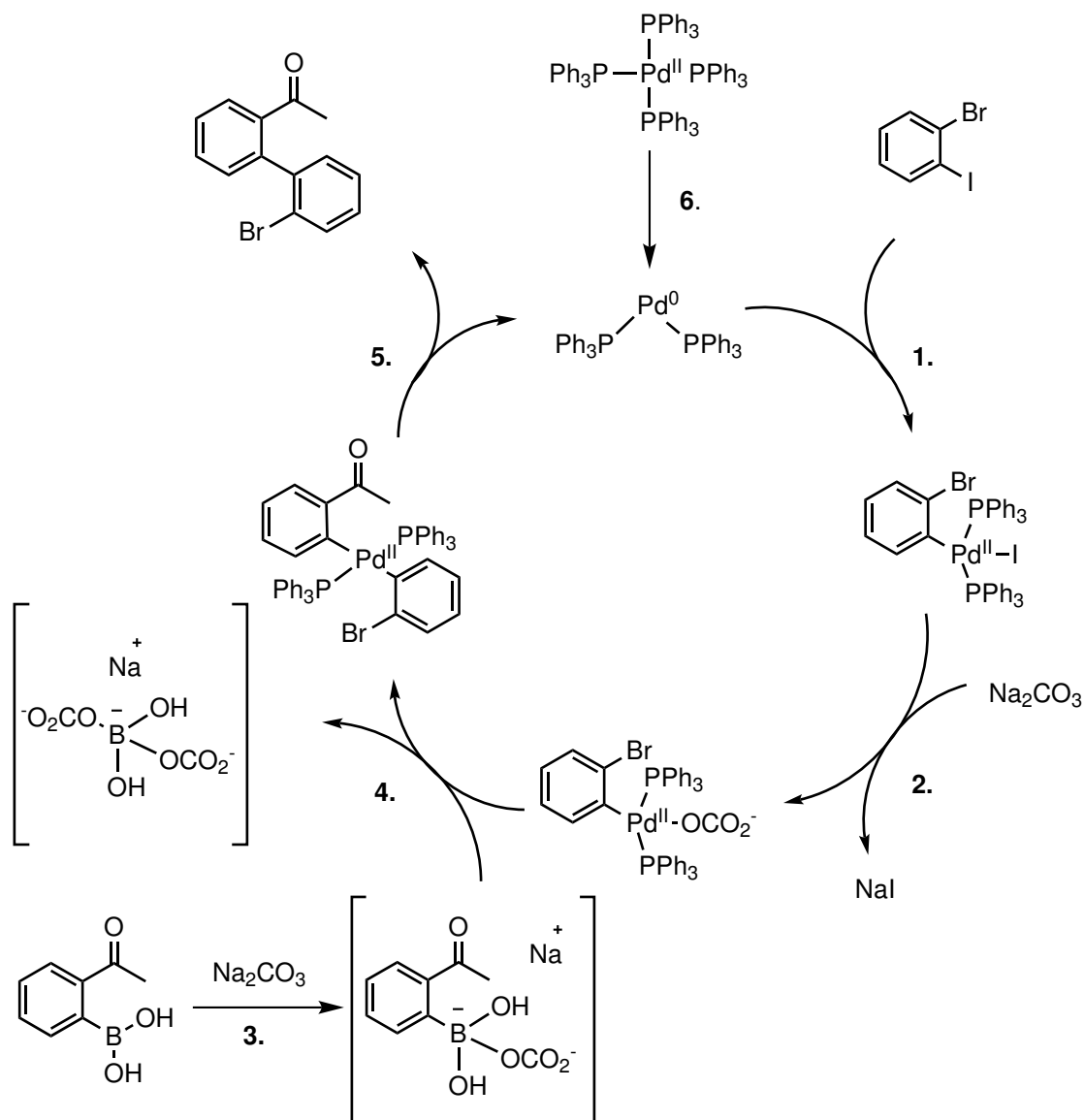


**Kuva 3.3.** Diplomityön Suzuki–Miyaura-reaktio biaryylin valmistamiseksi

Lähtöaineiden lisäksi reaktioon voidaan vaikuttaa muilla reaktio-olosuhteiden muutoksilla, kuten emäksen tai liuottimen valinnalla. Yleisesti vahvat emäkset, kuten natriumhydroksidi nopeuttavat reaktiota, mutta heikommilla emäksillä saavutetaan korkeammat saannot, erityisesti rakenteeltaan vähemmän estyneille aryyliboorihapoille. Ensimmäisessä aromaattisessa Suzuki–Miyaura-reaktiossa liuottimena oli käytetty bentseeniä [49], mutta myöhemmin on havaittu, että natriumkarbonaatin vesiliuos dimetoksietaanissa (DME) toimii hyvin ja reaktio etenee riittävän nopeasti suurimmassa osassa tapauksia. [50]

Suzuki–Miyaura-reaktioissa katalyyttinä käytetään tyypillisesti tässäkin reaktiossa käytettyä fosfiinipohjaista palladiumkatalyyttiä, sillä ne ovat stabiileja myös lämmitettäessä pidempiä aikoja. Tässä käytetyn  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -kompleksin aktiivisuus riittää reaktion aikaansaamiseksi, mutta joissain tapauksissa nopeampia reaktioita saadaan tapahtumaan palladiumkatalyyysissä ilman fosfiiniligandeja, esimerkiksi käytettäessä  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ :ta.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ :a aktiivisempia katalyyttejä löytyy tarvittaessa myös fosfiinipohjaisten palladiumkatalyyttien joukosta. [50] Fosfiinipohjaisten palladiumkatalyyttien haittapuolena on usein niiden hinta, ylijäämäkatalyytin poiston hankaluus reaktioseoksesta, organofosfiinien myrkyllisyys ja katalyytin ilma- tai kosteusherkkyys [52]. Siispä diplomityössä suoritettu reaktio on tehty argonin alla ja  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ :a on käytetty vain katalyyttinen määrä, 5 %.

Suzuki–Miyaura-reaktion mekanismi on kuusivaiheinen katalyyttinen sykli, joka on esitetty kuvassa 3.4. Katalyyttisen syklin tärkeimmät vaiheet ovat hapettava additio, transmetallaatio ja pelkistävä eliminaatio [51].



**Kuva 3.4.** Suzuki–Miyaura-reaktion mekanismi [48, 53]

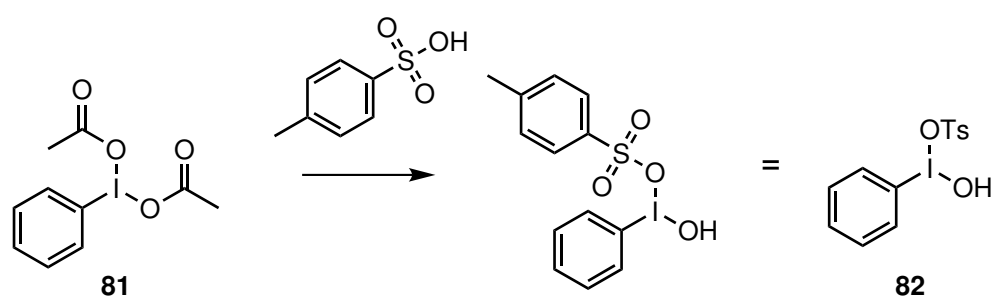
Kyseisen katalyyttisen syklin mukaisesti Suzuki–Miyaura-reaktion ensimmäisessä vaiheessa tapahtuu oksidatiivinen additio, jossa katalyytin palladium hapettuu hapetusasteelta 0 hapetusasteelle +II ja kiinnittyy aryylihalidiin [53]. Tämän välituotteen muodostuminen määrää reaktion nopeuden [50]. Reaktion toisessa vaiheessa emäs reagoi välituotteessa olevan halogeenin paikalle, jolloin irronnut halogeeni muodostaa suolan emäksen kationin kanssa. Boorihapon C–B-sidoksen kovalenttisen luonteen takia boori on hyvin inertti reagoidakseen. Jotta boorihappo voisi reagoida rakenteeseensa halutulla tavalla, on se aktivoitava emäksen, kuten  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ :n avulla. [54] Kuvan 3.4. vaiheen 3 aktivoinnissa emäksen anioni kiinnittyy booriin, jolloin muodostuu aktiivinen kompleksi. Tämän jälkeen tapahtuu transmetallaatio vaiheessa 4, jossa aryyli-ryhmä siirtyy boorilta palladiumille. Transmetallaatiovaihetta ei tunneta yhtä hyvin kuin muita reaktiosyklin vaiheita, sillä vaihe on erilainen eri organometallien ristiinkytkeäreaktioissa ja se muuttuu reaktio-olosuhteiden myötä. Oksidatiivinen additio ja pelkistävä eliminaatio esiintyvät sen sijaan useissa ristiinkytkeäreaktioissa. [50]

Suzuki–Miyaura-reaktion viimeisessä vaiheessa tapahtuu pelkistävä eliminaatio, kun palladiumosa lohkeaa aromaattisten osien välistä ja pelkistyy Pd(II):sta takaisin Pd(0):ksi. Näin palladiumkatalyytti palaa takaisin sykliin ja uusi reaktiosykli voi alkaa. Tuotteena pelkistävän eliminaation jälkeen saadaan uuden C–C-sidoksen omaava biaryyli. [50, 53]

Suzuki–Miyaura-reaktion lisäksi biaryylejä voidaan valmistaa myös muilla katalyyttisillä reaktioilla ja lisäksi esimerkiksi radikaalireaktioilla. Radikaalireaktion ongelmana on, että epäsymmetrisistä aromaattisista lähtöaineista saadaan tuotteeksi biaryylin isomeerien seos. Katalyyttisistä reaktioista tunnettuja Suzuki–Miyaura-reaktion lisäksi ovat Ullmann-, Kumada-, Negishi-, Stille- ja Hiyama-reaktiot. Näissä reaktioissa ongelmia syntyy muun muassa herkkyydestä lämpötilan, ilman tai kosteuden suhteen. Lisäksi esimerkiksi Stille-reaktiossa käytettävät stannaatit ovat myrkyllisiä ja ne liukenevat huonosti veteen. Näin ollen Suzuki–Miyaura-reaktion hyvät ominaisuudet lähtöaineiden stabiiliudessa ja helppossa valmistustavassa, matalassa toksisuudessa, reaktion soveltuvuudessa erilaisille funktionaalisille ryhmille ja sen vedensietokyvyssä ovat nostaneet sen tärkeimmäksi reaktioksi biaryylien synteesissä. [48]

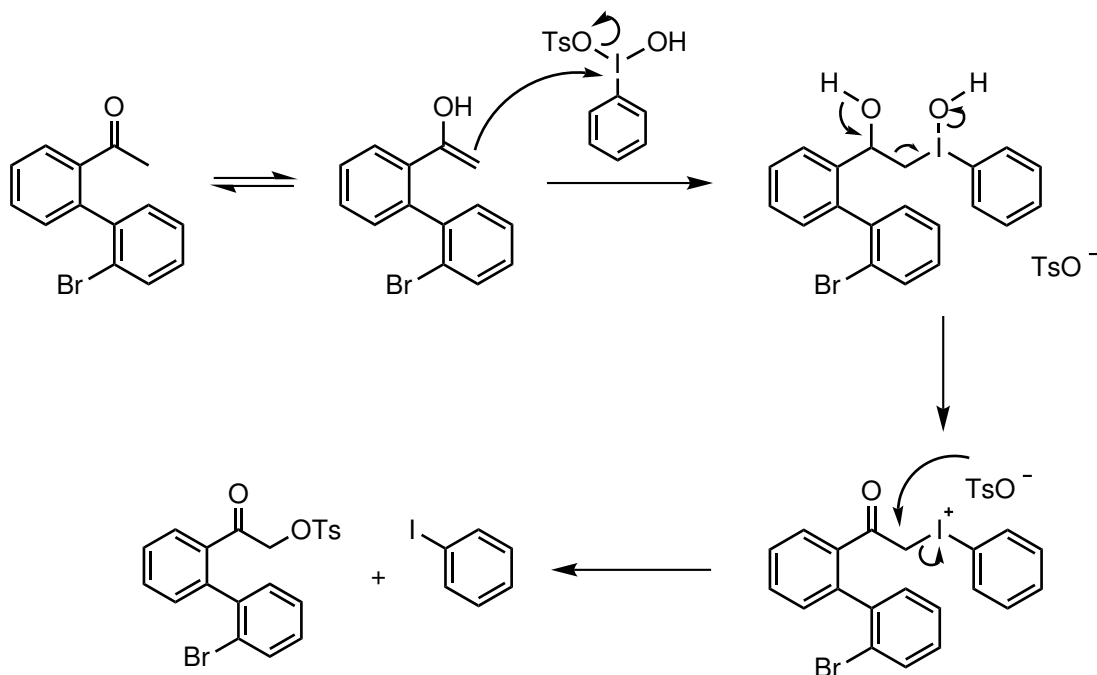
### 3.2 Lähtevän ryhmän liittäminen $\alpha$ -asemaan

Valmistetun biaryylin karbonyylin  $\alpha$ -asemaan liitetään jokin hyvä lähtevä ryhmä, jotta siitä voidaan valmistaa anti-hydratsoni myöhemmässä reaktiovaiheessa. Kylmälän [48] synteesireitissä ehdotettiin karbonyylin  $\alpha$ -aseman bromauستا, mutta tällaisen tuotteen valmistus todettiin biaryylin tapauksessa hankalaksi. Bromaus tuotti halutun tuotteen lisäksi myös vaikeasti erotettavia dibromattuja tuotteita. Näin ollen diplomityössä karbonyylin  $\alpha$ -asemaan liitettiin tosyyliryhmä kyseistä reaktiota varten valmistetusta Koserin reagenssista. Koserin reagenssin valmistus on esitetty kuvassa 3.5.



**Kuva 3.5.** Koserin tosylointireagenssin valmistus

Diplomityössä tehdyn  $\alpha$ -tosyloinnin on esitetty etenevän kuvan 3.6. mukaisen, keto-enolitautomeriaa hyödyntävän mekanismin mukaisesti. Siinä tosylaattiryhmä (TsO<sup>-</sup>) saadaan irrotettua Koserin reagenssista ja liitettyä karbonyylihiilen  $\alpha$ -asemaan jodin pelkistävällä additio-eliminaatiolla. [55]

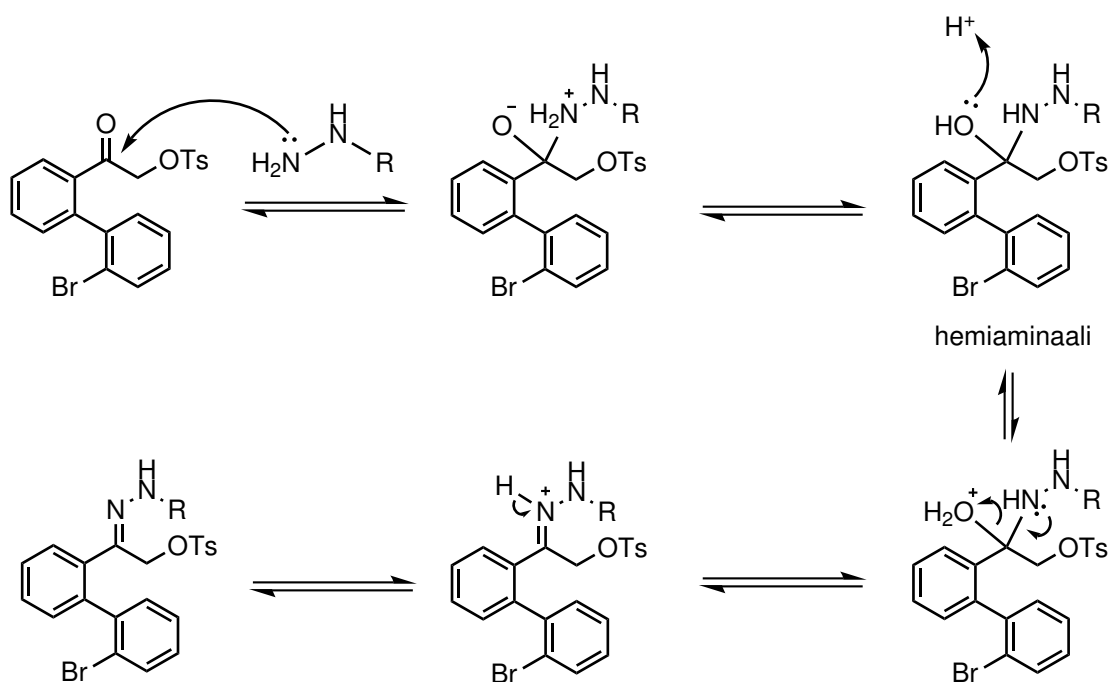


**Kuva 3.6.**  $\alpha$ -tosyloinnin mekanismi [mukailtu lähteestä 55]

### 3.3 Hydratsonin muodostus

Saadun biaryylin ketoryhmän tilalle voidaan liittää hydratsiini, jolloin siitä syntyy hydratsoni. Reaktio tapahtuu kuten imiinien muodostus ketoneista tai aldehydeistä primäärisen amiinin kanssa happokatalysoidusti. Reaktiomekanismin mukaisesti ensimmäisessä vaiheessa amiini reagoi karbonyylihiileen, jolloin syntyy välituotteena hemiaminaali. Tämän jälkeen happo aiheuttaa veden lohkeamisen, jolloin  $\text{C}=\text{N}$ -kaksoissidos muodostuu. Typen happaman vedyn irtoamisen jälkeen muodostuu imiini, joka tässä erityistapauksessa on hydratsoni. Mekanismi hydratsonin muodostumiselle reaktiossa hydratsiinin kanssa on esitetty kuvassa 3.7. Reaktion nopeuden määräävä vaihe riippuu pH:sta. Kun pH on alle 4, hemiaminaalin muodostuminen on hidasta jolloin se määrää koko reaktion nopeuden. Toisaalta korkeammassa pH:ssa reaktion nopeuden määrää hapon reaktio hemiaminaaliin. [56, p. 349]





**Kuva 3.7.** Hydratsonin muodostuminen [mukailtu lähteestä 56 p. 349]

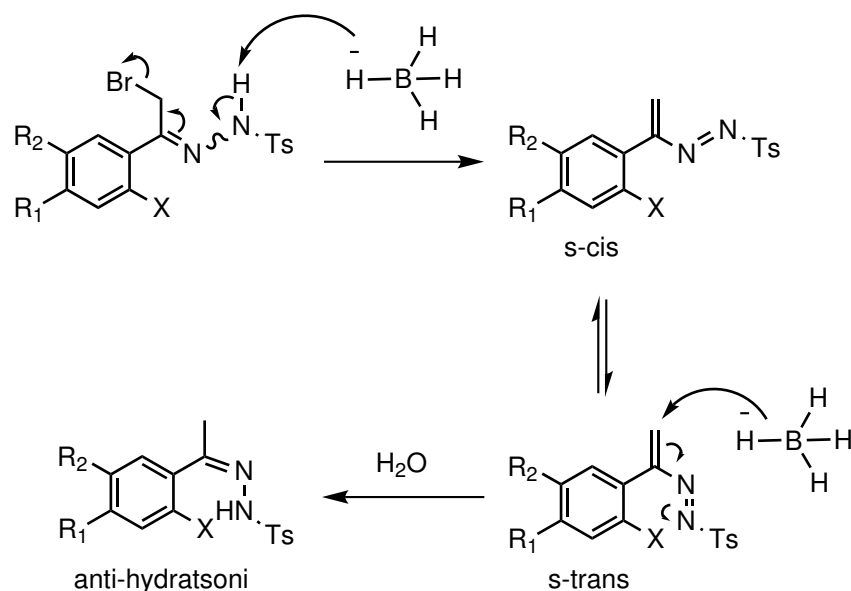
Kuvan 3.7. reaktiossa saadaan hydratsonin isomeerien seos, mutta samankaltaisten viisirenkaiden, indatsolien, tapauksessa lopullinen renkaan sulkeminen onnistuu vain anti-muodosta [48, 57]. Koska kaksoissidoksen molemmiin puolin olevien substituenttien prioriteetit ja siten E/Z-nimeäminen muuttuu reaktiossa nukleofiilin kanssa, käytetään isomeereistä selvyiden vuoksi nimityksiä anti- ja syn-isomeerit E/Z-isomeerien sijaan. Anti-muodossa hydratsiiniosa on cis-asemassa ja syn-muodossa trans-asemassa aromaattisiin renkaisiin nähden. Kuvassa 3.7. syntyvä hydratsoni on piirretty syn-muotoon.

Tutkittaessa hydratsonin muodostusta tosyylhydratsiinin reaktiossa on havaittu, että erilaisilla karbonyylin  $\alpha$ -aseman substitueinteilla saadaan isomeerejä eri suhteissa. Joissain tapauksissa saadaan selektiivisesti vain yhtä isomeeriä. Kun kyseessä on orto-bromiasetofenonin reaktio, saadaan anti/syn-isomeerien suhteeksi 1:4,6. [57] Syn-tuotteen vallitsevuus reaktiossa on epäedullista renkaanmuodostuksen kannalta.

Kylmä on tutkinut väitöskirjatyössään [48] hydratsonin valmistusta anti-selektiivisesti. Tutkimusta on tehty biaryylistä rakennetta yksinkertaisemmilla, yhden aromaattisen renkaan sisältävillä  $\alpha$ -bromatuilla orto-bromiasetofenoneilla. Hydratsiinin reaktion jälkeen tästä rakenteesta voidaan renkaansulkemisella valmistaa viisirengasraken-teen sisältävä indatsoli. [48]

Selektiivisyyteen voidaan vaikuttaa nukleofiilin substituutioreaktiossa. Aiemmin vastaavissa tutkimuksissa oksiimien tapauksessa havaittiin, että substituutioreaktiot voivat tapahtua eri reittejä erilaisten nukleofiilien, reaktio-olosuhteiden ja liuottimien tapauksissa. Liuotinvalinnassa erityisesti puhtaus ja veden määrä vaikuttivat saatuun isomeerien suhteeseen.  $S_N2$ -mekanismilla saadaan pääosin syn-isomeeria, kun taas

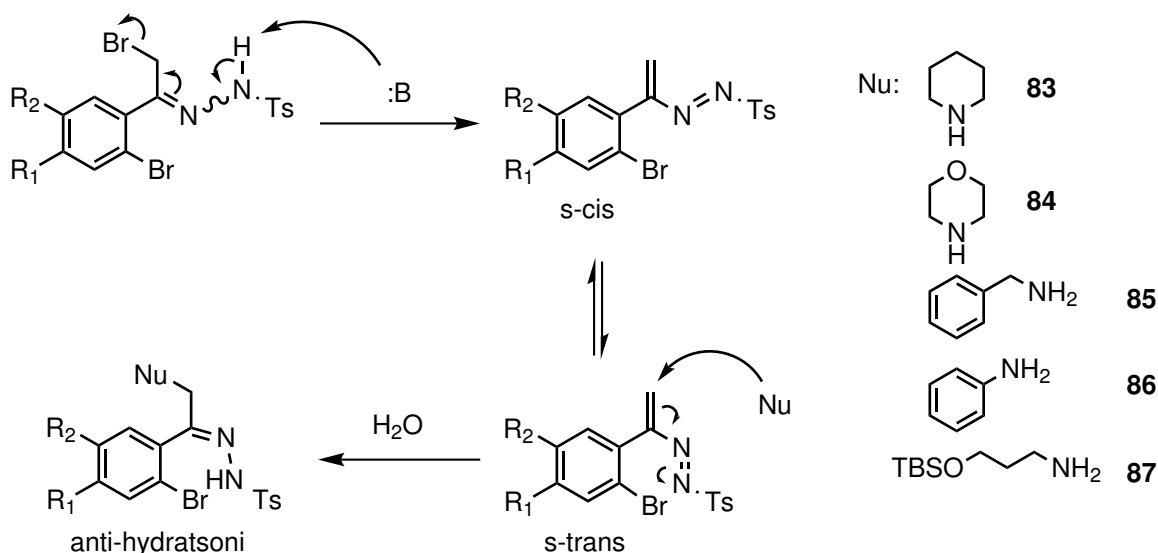
$S_N1$ -mekanismi tuottaa termodynaamisesti epästabiilimpaa anti-isomeeria. [58] Oksii-  
mien anti- ja syn-isomeerien seoksesta voidaan valmistaa selektiivisesti anti-isomeeriä  
reaktiossa natriumboorihydridin ( $\text{NaBH}_4$ ) kanssa käyttäen liuottimena asetonitriilin ja  
veden seosta. [59] Kylmälä havaitsi reitin soveltuvan myös reaktioon tosyylihydratsoni-  
en tapauksessa, jossa tuotteena saadaan anti-hydratsoni oksiiimin sijaan [60]. Reaktion  
mekanismi on esitetty kuvassa 3.8. Aaltoilevalla sidosviivalla kuvataan isomeerien  
seosta.



**Kuva 3.8.** Tosyylihydratsonin valmistaminen anti-selektiivisesti [48]

Kuvan 3.8. mukaisesti boorihydridi vastaanottaa amiinin happaman protonin, jolloin muodostuu N-tosyyli-vinyyli-atseeni. Näillä atseeneilla esiintyy s-cis/trans-isomeriaa. Vastaavien oksiimien nitrostyreenirakenteilla on havaittu s-cis-muodon olevan stabiilimpi kuin s-trans-muoto. Substituenttien pyörimiseen vaadittava energia on kuitenkin matala, jolloin isomeerien välillä vallitsee tasapaino. Epästabiilimpana s-trans-muoto on reaktiivisempi, jolloin nukleofiili reagoi sen kanssa tuottaen selektiivisesti anti-hydratsonia. [48, 58]

Kylmälän [61] mukaan anti-hydratsoneja voidaan valmistaa selektiivisesti  $\text{NaBH}_4$ :n lisäksi myös muilla nukleofiileillä. Anti-hydratsonien valmistus edellistä vastaavista fenyyლისistä tosyylihydratsoneista erilaisten nukleofiilien avulla on esitetty kuvassa 3.9.



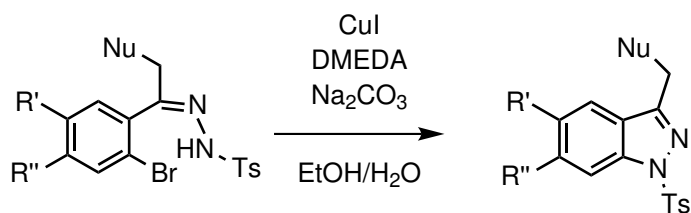
**Kuva 3.9.** Anti-hydratsonin valmistaminen selektiivisesti erilaisista nukleofiileistä

Kylmälän työssä tutkittuja nukleofiilejä olivat kuvan 3.9. oikeassa reunassa esitetyt piperidiini **83**, morfoliini **84**, bentsyyliamiini **85**, aniliini **86** ja 3-(tert-butyylidimetyylisiloksi)-1-propyyliamiini **87**. Näistä muut paitsi aniliini **86** ovat nukleofiilisyytensä lisäksi alifaattisina amiineina myös riittävän vahvoja emäksiä, jotta ne voivat poistaa reaktion alkuvaiheessa typen happaman protonin hydratsonilta vinyyliatsiinin muodostamiseksi. Aniliinin **86** tapauksessa reaktiossa käytetään erillistä emästä. Näissä tutkimuksissa emäksenä oli käytetty 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeniä (DBU), sillä se on heikko nukleofiili, mutta sillä on kuitenkin vahvat emäksiset ominaisuudet. [61]

Kylmälän havaintojen mukaan sekundääriset amiinit tuottivat anti-muotoa korkealla saannolla niin, että erillistä pylväskromatografista puhdistusta ei tarvittu. Primääristen amiinien tapauksessa havaittiin niiden kyky tuottaa dimeerejä. Näissä dimeereissä käytetyn nukleofiilin tyypeen kiinnittyy kaksi lähtöaineena toiminutta hydratsonia. Aniliini **86** tuotti anti-selektiivistä monomeerimuotoa 22 %, mutta dimeeriä syntyi 59 %. Muilla primäärisillä amiineilla tuotteena saatiin ainoastaan dimeerirakennetta. Tällaisen anti-selektiivisen dimeerirakenteen valmistusta ei ole aiemmin raportoitu. Myös saaduista dimeereistä voidaan jatkaa renkaan sulkemiseen. [61]

### 3.4 Viisirenkaan muodostuminen Cu-katalysoidusti

Anti-hydratsoneista voidaan valmistaa katalyyttisellä reaktiolla rengasrakenteita. Kylmälän tutkimista hydratsoneista voidaan valmistaa indatsoleja, joita esiintyy runsaasti esimerkiksi lääkeainemolekyyleissä [48]. Reaktio on esitetty kuvassa 3.10.

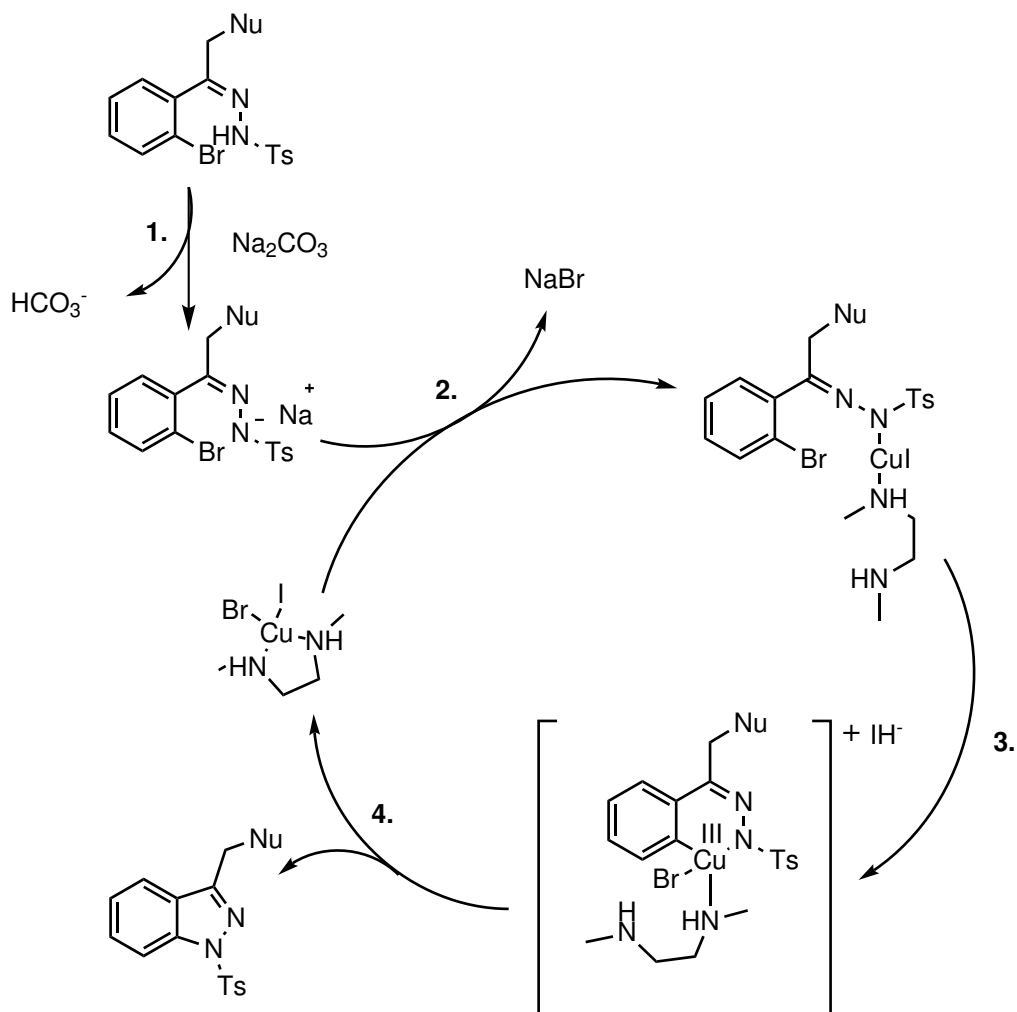


**Kuva 3.10.** Indatsolin muodostuminen anti-hydratsonista

Kuvassa 3.10. esiintyvä Nu kuvaa rakenteeseen kiinnitettyä nukleofiiliä, jonka tilalla tässä tapauksessa voi olla myös pelkkä vety reaktiosta  $\text{NaBH}_4$ :n kanssa. Renkaan sulkeutuminen saatiin tapahtumaan nopeasti korkeilla saannoilla, kun liuottimena käytettiin etanolin ja veden seosta emäksen läsnä ollessa. [60, 61] Vastaava reaktio oli tehty oksiimeille käyttäen liuottimena tetrahydrofuraania [59], mutta hydratsonien tapauksessa se voitiin korvata vähemmän haitallisella liuotinparilla. Liuottimena käytetyn veden ja etanolin seoksen todettiin olevan tehokkaampi pelkän etanolin sijaan, sillä vesi lisää epäorgaanisten reagenssien liukoisuutta. Pelkän veden käyttö liuottimena ei tuota hyvää saantoa. [60] Hydratsonien tapauksessa voidaan käyttää oksiimeille vaadittavaa natriumtertbutoksidia ( $\text{t-BuONa}$ ) [59] miedompia emäksiä, sillä tutkittavien hydratsonien  $\text{pK}_a$ -arvot ovat pienempiä kuin vastaavien oksiimien, jolloin ne voidaan deprotonoida helpommin. Näin ollen indatsolien muodostuksessa emäksenä käytettiin cesiumkarbonaattia ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) ja natriumkarbonaattia ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ). [48]

Sopivien liuotinolosuhteiden lisäksi renkaan sulkemiseen vaaditaan katalyytti. Yleisesti katalyyttinä C–N-sidoksen muodostuksessa reaktiossa aryylihalidin ja amiinin välillä käytetään palladiumia [62] tai kuparia [63]. Myös muita metalleja, kuten esimerkiksi rautakatalyyttejä voidaan käyttää [64]. Erilaisia palladiumkatalyyttejä paremmin tässä reaktiossa toimii kuparijodidi ( $\text{CuI}$ ) [60]. Palladiumkatalyyysin korvaaminen kuparikatalyyysillä on järkevää myös esimerkiksi sen halvemman hinnan ja sen kanssa käytettävien ligandien hyvien ominaisuuksien vuoksi [52].

Ligandeja käytetään yleisesti parantamaan metallikatalyyttien tehoa. Palladiumkatalysoiduissa Buchwald–Hartwig-aminoinnissa käytetään tyypillisesti fosfiiniligandeja [62], kun taas kuparin kanssa käytetään tyypillisesti ligandeja, kuten proliinia [63] tai N,N-dimetyylietyleenidiamiinia (DMEDA) [52, 60, 65]. Korkeissa lämpötiloissa ja vahvasti emäksisissä olosuhteissa on havaittu, että lähtöaineen hajoaminen on renkaanmuodostuksen kanssa kilpaileva reaktio [57]. Kun reaktio-olosuhteiksi valitaan mieto emäs, vesi-etanoliseos liuotinpari ja DMEDA ja  $\text{CuI}$  katalyytiksi, indatsolirakenteet saadaan muodostumaan nopeasti korkeilla saannoilla huoneenlämmössä ilman inertin ilmakehän tarvetta [60]. Katalyyttinen sykli Kylmälän valmistamille indatsolirakenteille on esitetty kuvassa 3.11. Reaktiomekanismin oletetaan olevan vastaava myös muille metallikatalysoiduille aryylihalidin aminointireaktioille. [48] Tämän yleisesti esitetyn mekanismin lisäksi myös muita laskennallisten tulosten pohjalta saatuja reaktiomekanismeja on ehdotettu kyseisille reaktioille. Erään ehdotuksen mukaan, reaktiossa tapahtuu yhden elektronin siirto  $\text{Cu(I)}$ -kompleksilta aryylihalidille, jolloin välituotteena muodostuu radikaalianioni. [66]

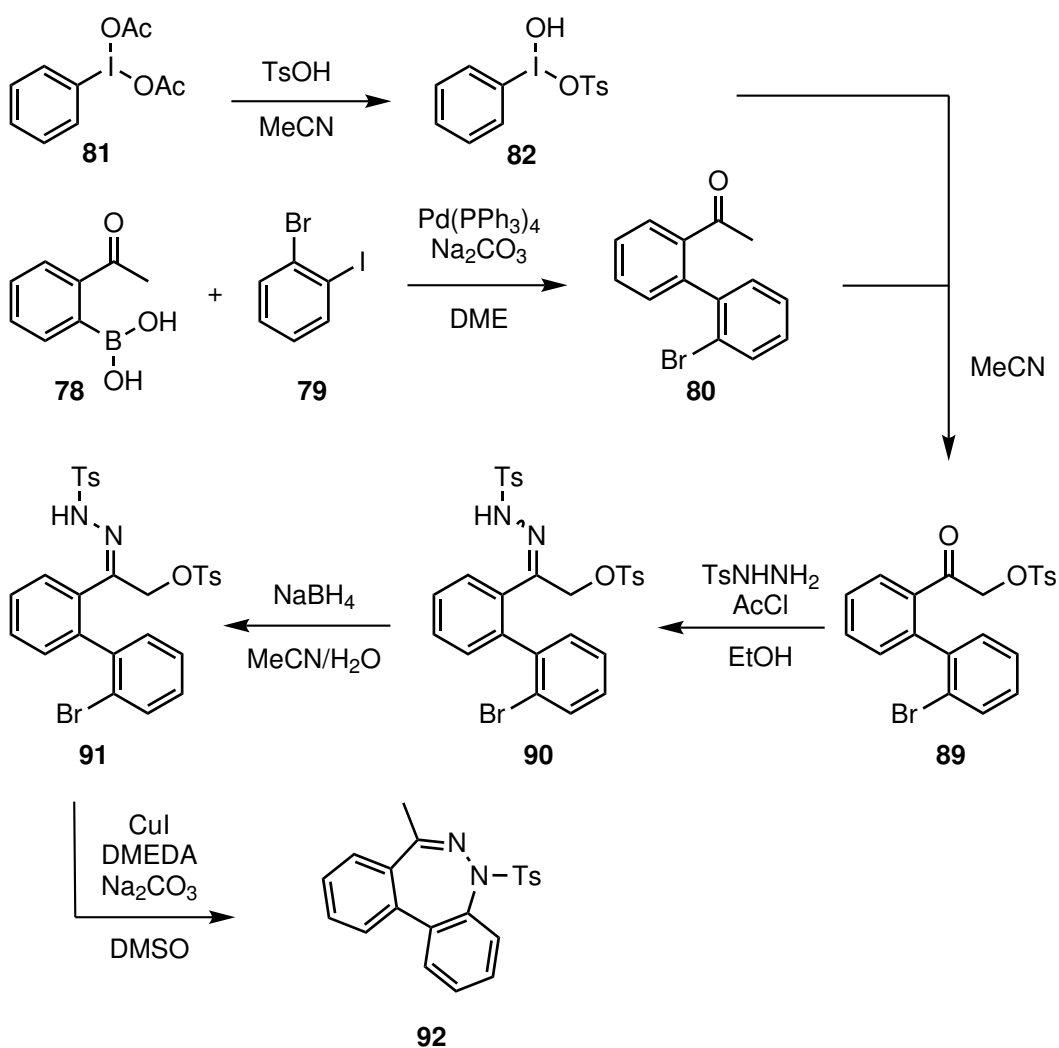


**Kuva 3.11.** Indatsolin muodostuminen katalyyttisessä syklissä oksidatiivisen addition ja pelkistävän eliminaation kautta reaktiossa natriumkarbonaatin, kuparijodidin ja DMEDA:n kanssa.

Reaktiosyklin ensimmäisessä vaiheessa emäs deprotonoi anti-hydratsonin. Tämän jälkeen molekyyli koordinoituu kuparikatalyytin bromin paikalle, jolloin muodostuu myös natriumbromidisuola. Kolmannessa vaiheessa kupari hapettuu Cu(I):stä Cu(III):ksi koordinoituessaan aryylihalidiin. Tämän on ehdotettu olevan reaktion nopeuden määräävä vaihe. Seuraavan vaiheen pelkistävässä eliminaatiossa kupari pelkistyy takaisin Cu(I):ksi ja uusi C–N-sidos muodostuu. Uuden sidoksen myötä saadaan haluttu indatsolirakenne ja kuparikatalyytti palaa takaisin sykliin. [48]

## 4 SEITSENRENKAAN SULKEMINEN JA SUBSTITUENTTIEN MUUNTELU

Edellä esitettyjä synteesiaskelia hyödyntäen voidaan valmistaa seitsenrenkasrakenteita aiemmin esitetyn kuvan 3.1. suunnitelman mukaisesti. Kylmä lämmitti viisirenkaita, mutta vastaavia menetelmiä voidaan käyttää myös seitsenrenkaille. Renkaan koko kasvaa, kun yhden aromaattisen renkaan sisältävien rakenteiden sijaan käytetään biaryylejä, joissa 2'-asemassa on lähtevä ryhmä renkaan sulkeutumista varten. Tampereen teknillisellä yliopistolla DI Antti Hämäläinen on tutkinut Kylmälän reitin soveltuvuutta seitsenrenkaiden tapaukseen vuosina 2009–2010. Soveltuvaksi synteesiksi ehdotettiin kuvan 4.1. mukaista reittiä.

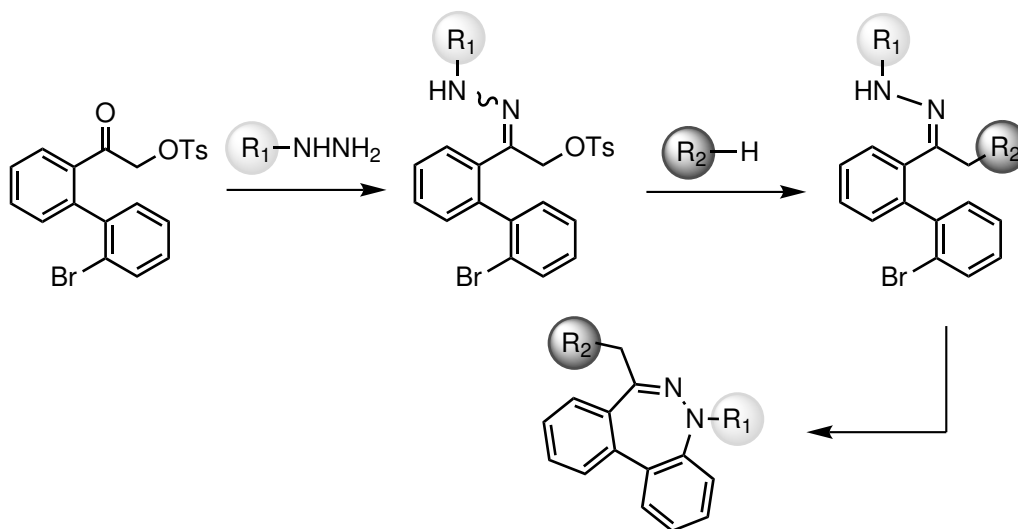


**Kuva 4.1.** Mahdollinen synteesireitti seitsenrenkaan valmistamiseksi

Synteesireitin mukaisesti biaryyli **80** valmistetaan Suzuki-Miyaura-reaktiolla, käyttäen  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ -katalyyttiä  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ :n toimiessa emäksenä. Saatu biaryyli **80** tosyloidaan sitä varten valmistetulla Koserin tosylointireagenssilla **82** ja siitä valmistetaan hydratsoni **90** reaktiossa tosyylihydratsiinin kanssa. Tämä tosyyliryhmä jää substituentiksi myös lopulliseen rengasrakenteeseen. Anti-hydratsoni **91** valmistetaan reaktiossa  $\text{NaBH}_4$ :n avulla, jolloin rengasrakenteen toiseksi substituentiksi jää ainoastaan metyyli-ryhmä. Näiden vaiheiden jälkeen rengas voidaan sulkea käyttäen katalyyttinä  $\text{CuI}$ :a 10 mol-% ja DMEDA:a 30 mol-%, mutta myös muita vaihtoehtoja, kuten L-proliinin käyttöä ligandina oli Härmäläisen tutkimuksissa kokeiltu. Parhaiten emäksenä toimi  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , mutta myös  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ :n ja  $t\text{-BuONa}$ :n käyttöä kokeiltiin. Näiden lisäksi sopivia reaktio-olosuhteita etsittiin eri liuottimien joukosta, jolloin parhaaksi liuottimeksi todettiin DMSO. Näillä valinnoilla tuotteena saatiin kuvan 4.1. seitsenrengasrakenne **92**, mutta rakennetta ei saatu tuotettua toistettavasti korkeilla saannoilla.

#### 4.1 Diplomityön tavoite

Tämän diplomityön tavoitteena oli jatkaa kyseisen seitsenrengasrakenteen tutkimista, ja valmistaa mahdollisesti uusia, eri tavoin substituoituja seitsenrengasrakenteita. Erilaisia substituentteja voidaan kiinnittää kuvassa 4.2. osoitettuihin asemiin  $\text{R}_1$  ja  $\text{R}_2$ . Seitsenrengasrakenteen tyypissä kiinni oleva substituentti  $\text{R}_1$  saadaan rakenteeseen hydratsoninmuodostusreaktiossa käytetystä hydratsiinista. Substituentti  $\text{R}_2$  saadaan seuraavassa vaiheessa anti-konfiguraation luomiseen käytetystä nukleofiilistä. Uusien substituenttien lisäksi työn tavoitteena oli selvittää  $\text{R}_1$ -aseman substituentin poiston mahdollisuutta seitsenrenkaan sulkemisen jälkeen.



**Kuva 4.2.** Uusien substituenttien tuominen seitsenrengasrakenteeseen

Myös aromaattista runkoa voidaan modifioida lisäämällä siihen esimerkiksi halo- tai nitrofunktionaalisuuksia, joita esiintyy myös nykyisin markkinoilla olevissa bentso- sidiatsepiineissa [7]. Tämä muunnos voidaan tehdä aivan reaktioreitin alussa käyttämäl-

lä biaryylin valmistuksessa eri tavoin substituoituja 2-asetyylibenzylibooringeja tai bromi-jodibentseeneitä. Koska muunnos tehdään reaktioreitin alkuvaiheessa, tarvittavat lähtöainemäärät ovat suuria. Lisäksi myös eri tavoin substituoidut lähtöaineet ovat kalliita, joten diplomityössä keskityttiin tutkimaan muulla tavoin substituoitujen seitsmenrenkarakenteiden synteesiä.

## 4.2 Hydratsonit R<sub>1</sub>-aseman substituenttien muuntelussa

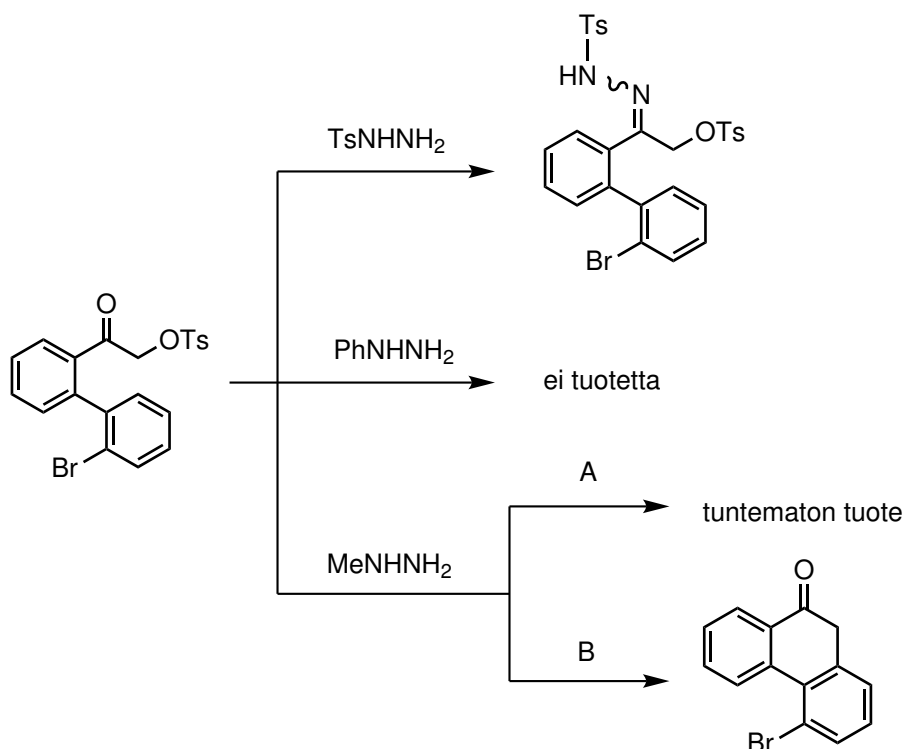
Valitsemalla erilaisia hydratsiineja hydratsoninmuodostusreaktioon, voidaan valmistaa erilaisia seitsmenrenkaita. Aikaisemmissa tutkimuksissa viisi- ja seitsmenrenkaan tapauksessa tosyylhydratsiini oli todettu toimivaksi. Näin ollen samaa reaktiota päätettiin kokeilla kahdella erityyppisellä hydratsiinilla: metyylihydratsiinilla ja fenyylihydratsiinilla. Näiden hydratsiinien pK<sub>a</sub>-arvot ja siten myös niiden nukleofiilisuus poikkeavat paljon toisistaan. Nukleofiilisemmän metyylihydratsiinin pK<sub>a</sub>-arvo on 7,87 kun taas fenyylihydratsiinin 5,27. [67]

Tosyyli-, fenyyli- ja metyylihydratsiinin reaktiot tosyloidun bifenyylin kanssa suoritettiin asetyylikloridin ja etanolin seoksessa huoneenlämmössä argonin alla. Erityisesti metyylihydratsiinin lisäyksen aikana reaktioseos kuumentui niin, että reaktiota jouduttiin jäähdyttämään jäähauteella. Yllättäen vain reaktiossa tosyylhydratsiinin kanssa saatiin muodostumaan haluttua tuotetta.

Sekä metyyli- että fenyylihydratsiinin tapauksessa hydratsiinin lisäyksen yhteydessä reaktioseokseen syntyi valkoista sakkaa, joka ei liennut etyyliasetaattiin, asetoniin tai tetrahydrofuraaniin. Sakka saatiin liuotettua molemmissa tapauksissa pyridiinin avulla. Näin ollen syntyneet sakat saattoivat olla metyyli- ja fenyylihydratsiinien HCl-suoloja. Sakan muodostumista tutkittaessa havaittiin myös, että jos lähtöaineena käytetyn biaryylin annetaan reagoida asetyylikloridin ja etanolin seoksessa 40 minuuttia ennen hydratsiinin lisäystä (kuvan 4.3. reaktioreitti A), kyseistä sakkaa ei synny. Tämä saattaisi viitata siihen, että reaktioseoksen HCl on jo reagoinut edelleen, eikä siten reagoi enää hydratsiinin kanssa. Tällöin kuvan 4.3. metyylihydratsiinin reaktiossa A muodostuu TLC-levyllä alemmaksi jäävä poolisempi tuote kuin vastaavassa reaktiossa, jossa hydratsiini lisätään heti lähtöaineena käytetty biaryylin jälkeen. Syntyneen tuotteen rakennetta ei kuitenkaan saatu varmennettua NMR:llä, sillä hydratsonien reaktiossa syntyvien isomeerien seosten spektrit ovat lähtökohtaisesti hankalia tulkita [68]. Spekttriä pyrittiin selventämään myös poistamalla tosyyliryhmä reaktiossa NaBH<sub>4</sub>:n kanssa.

Kun tavalliseen tapaan heti biaryylin jälkeen lisätyn metyylihydratsiinin reaktion (kuvan 4.3. reaktioreitti B) annettiin jäädä sekoitukseen usean vuorokauden ajaksi, havaittiin uuden, TLC:llä lähtöainettakin korkeammalle nousevan tuotteen muodostuvan. Kyseisen reaktioreitin tuote muodostui sekä reaktiossa ilman pyridiiniä, että reaktiossa, jossa syntynyt sakka hajotettiin pyridiinillä. Tästä reaktiosta saatiin tuotteena keltaista öljyä 12 % saannolla. Tuotteen NMR-spektri osoitti selkeästi tuotteen olevan hydratsonin sijasta kuusirengasrakenne. Rakenne varmennettiin myös massaspektroskopian avulla. Kaavio eri hydratsiinien reaktioista on esitetty kuvassa 4.3.





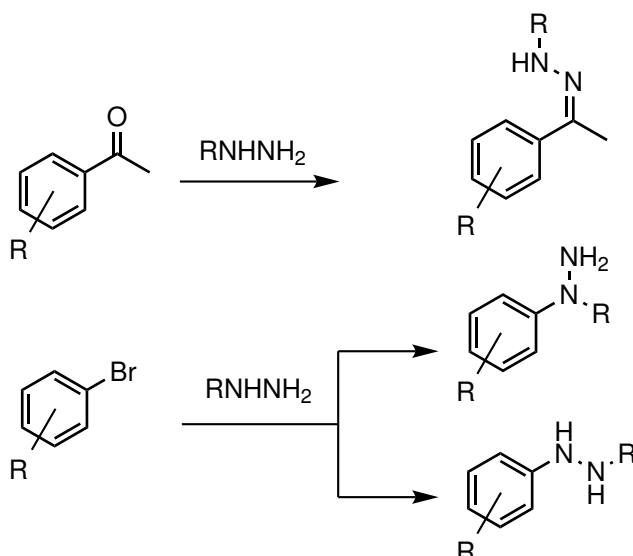
**Kuva 4.3.** Reaktiot erilaisten hydratsiinien tapauksissa. Metyylihydratsiinin reaktiossa A  $\text{MeNHNH}_2$  lisättiin 40 min biaryylin lisäyksen jälkeen kun taas reitissä B  $\text{MeNHNH}_2$  lisättiin heti biaryylin lisäyksen jälkeen.

Kirjallisuushakujen perusteella hydratsiinien reaktioissa karbonyylihiileen ei ole havaittu muodostuvan kuvan 4.3. reaktion B tyyppistä rengasrakennetta. Myös muiden, tuntemattomien reaktioiden tapahtuminen on vaikea selittää. Hydratsiinien on havaittu reagoivan emäksissä olosuhteissa kuparikatalysoidusti halogenoidun asetofenonin halogeeniin [69, 70], kun taas happamissa olosuhteissa se reagoi vastaavan rakenteen karbonyyliin tuottaen hydratsonin [56, 68]. Näin ollen diplomityössä suoritettujen reaktioiden olosuhteissa hydratsiinien reagoimista bromiin ei pitäisi tapahtua.

Tämän reaktiivisuuseron lisäksi kirjallisuudessa on esitetty vaihtoehtoisia esityksiä siitä, kumpi hydratsiinin tyypiatomeista osallistuu uuden C–N-sidoksen muodostukseen. Sekä hydratsiinin sekundäärisellä, että primäärisellä tyypellä on nukleofiilinen luonne, joten reaktio molemmista reaktiopaikoista on mahdollista. Yleisesti reaktioiden on esitetty tapahtuvan primäärisestä amiinista, mutta esimerkiksi San Felicianon ryhmän [69] ja Ma'n ryhmän [70] mukaan sekundäärinen amiini reagoi muodostaen uuden C–N-sidoksen. Lisäksi on keskusteltu siitä, voidaanko nukleofiilisen aromaattisen substituutioreaktion olosuhteilla vaikuttaa siihen, kumpaa regioisomeeriä reaktiossa syntyy [70, 71].

Hydratsiinin sekundäärinen amiini ei kuitenkaan reagoi karbonyylihiilen kanssa, sillä primäärinen amiini on nukleofiilisempänä reaktiivisempi [72] ja steeriset esteet orto-substituoidussa rakenteessa estävät sekundääristä amiinia reagoimasta. Tämä havaittiin myös reaktiossa aryylihalidiin. [70] Sama voidaan päätellä tarkasteltaessa reaktiomekanismia hydratsiinin reaktiossa karbonyyliin. Sekundäärisen amiinin toimiessa

reaktion nukleofiilinä syntyisi kvaternäärinen ammoniumyhdiste, joka ei voi reagoida edelleen, kun taas primäärisen amiinin tapauksessa varaukset tasoittuvat veden lohjetessa. Kaaviokuva hydratsiinien reaktioista asetofenonin karbonyyliin ja aryylihalidiin on esitetty kuvassa 4.4.



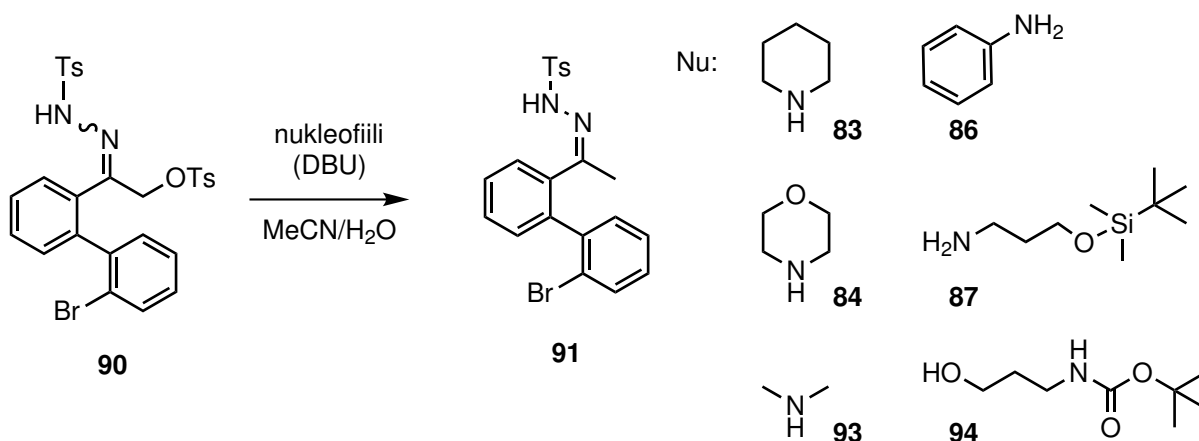
**Kuva 4.4.** Hydratsiini voi reagoida karbonyyliin ainoastaan primäärisestä amiinista, mutta reaktiossa haloaryylin kanssa voi muodostua kahta regioisomeeriä.

Koska metyyli- ja fenyylhydratsiinien reaktiot eivät tuottaneet haluttuja hydratsoneja, renkaan R<sub>1</sub>-aseman substituentiksi valikoitui ainoastaan tosyyliryhmä. Tosyyliryhmä on kuitenkin mahdollista poistaa renkaan sulkemisen jälkeen ja liittää silloin sen tilalle R<sub>1</sub>-asemaan haluttu substituentti. Tosyyliryhmä on yksi stabiileimmista typen suojaryhmistä. Sen poisto primäärisistä ja sekundäärisistä amiineista vaatii vahvasti pelkistäviä olosuhteita, kun taas heikosti emäksisistä typpiheterosykleistä, kuten indoleista, tosyylin poisto onnistuu esimerkiksi yksinkertaisella emäshydrolyysillä. Tosyylin poistossa pelkistimenä käytetään harvoin metallihydridejä, kuten litiumalumiinihydriidiä. Suositumpaa on käyttää metalleja, kuten esimerkiksi magnesiumia. [73] Käytettävyytensä ansiosta on suositumpaa käyttää magnesiumia metanolissa suhteessa metallihydrideihin. Samoin esimerkiksi paljon käytetty natriumamalgaami korvataan usein näillä reaktio-olosuhteilla sen ympäristöystävällisyyden ansiosta. Magnesiumin ja metanolin käyttöä tosyylin poistossa esimerkiksi aromaattisista indoleista esiintyy usein kirjallisuudessa. [74]

Näin ollen seitsenrenkaassa R<sub>1</sub>-asemassa olevan tosyyliryhmän poistoa kokeiltiin refluksoimalla sitä metanolissa yön yli magnesiumlastujen kanssa Lun ja Liun [75] ohjeen mukaisesti. Tosyyliryhmää ei kuitenkaan tässä tapauksessa saatu irrotettua edes pidennetyllä refluksointiajalla.

### 4.3 Nukleofiilit R<sub>2</sub>-aseman substituenttien muuntelussa

Seitsenrenkaan R<sub>2</sub>-aseman substituenttia voidaan muunnella anti-hydratsonin muodostumisreaktiossa. R<sub>2</sub>-aseman substituentiksi seitsenrenkaan sulkemisen jälkeen jää tässä reaktiossa käytetty nukleofiili. NaBH<sub>4</sub>:n oli Hämmäläisen tutkimuksissa havaittu tuottavan haluttua tuotetta myös biaryylin tapauksessa, joten diplomityössä keskityttiin reaktioihin erilaisten typpinukleofiilien kanssa. Myös happinukleofiiliä kokeiltiin. Nukleofiilien reaktio on esitetty kuvassa 4.5.



**Kuva 4.5.** Nukleofiilin reaktio anti-hydratsonin tuottamiseksi. Nukleofiileista aniliinin ja tert-butyyl(3-hydroksipropyli)karbamaatin reaktioissa käytettiin lisäksi emäksenä DBU:ta.

Ensimmäisinä nukleofiileinä reaktiossa kokeiltiin Kylmälän reaktioissa [48] hyvin toimineita morfoliinia **84** ja piperidiiniä **83**. Niiden pK<sub>a</sub>-arvot ovat vastaavasti 8,50 ja 11,12 [76], joten ylimääräistä emästä ei tarvita reaktiossa happaman protonin poistamiseksi. Molemmat reaktiot kuluivat loppuun alle tunnissa asetonitriiliin ja veden seoksessa tuottaen TLC:n perusteella vain yhtä tuotetta valkoisena kiinteänä jauheena. Kuitenkin näiden yhdisteiden NMR-spektrit olivat hankalia tulkita. Tämä saattaa johtua epäpuhtauksien lisäksi myös mahdollisesti reaktiossa syntyneestä anti-syn-isomeerien seoksesta. Isomeerien samanlaisen polaarisuuden takia ne on myös hankala erottaa kromatografisesti, joten reaktiossa päätettiin kokeilla muita nukleofiilejä.

Kolmantena sekundäärisenä amiinina reaktiossa kokeiltiin dimetyyliamiinia **93**. Sen pK<sub>a</sub>-arvo (10,73) [76] osuu piperidiinin **83** ja morfoliinin **84** pK<sub>a</sub>-arvojen väliin. Dimetyyliamiinin **93** etuna reaktiossa on sen yksinkertaisempi ja pienempi rakenne suhteessa morfoliiniin ja piperidiiniin. Dimetyyliamiinin rakenteen yksinkertaisuus tuottaa myös helpommin tulkittavan NMR-spektrin. Kyseinen reaktio tuotti 40 minuutissa TLC:n mukaan yhden tuotteen, joka kiteytyi kloroformista valkoisina kiteinä. Tuotteen spektri oli myös vaikeaselkoinen, mutta sitä saatiin selkeytettyä tekemällä pylväskromatografinen puhdistus kahdesti käyttäen eluentina etyyliasetaattia. Kuitenkin saadun hydratsonin liukoisuusominaisuudet poikkesivat aiemmin saaduista, ja näin ollen NMR-mittauksissa jouduttiin käyttämään deutoitua asetonia muiden tuotteiden mittauksissa käytetyn deuteroidun kloroformin sijaan. Tällöin NMR-spektrin piikkien paikat siirtyi-

vät siten, että dimetyyliamiinin reaktiossa syntyneen hydratsonin spektreistä (liitteet 12–14) ei saatu riittävästi apua aiempien spektrien tulkintaan. Mittaukset DMSO- $d_6$ :ssa tuottivat yleisesti hydratsoneille leveämpiä piikkejä, jolloin niiden tulkinta oli hankalaa.

Kun sekundääristen amiinien reaktiot eivät tuottaneet haluttuja tuotteita selektiivisesti ja puhtaasti, nukleofiilinä päätettiin kokeilla kahta erityyppistä primääristä amiinia. Aromaattisen amiinin, aniliinin **86** lisäksi nukleofiilinä kokeiltiin alifaattista amiinia. Alifaattisena amiinina käytettiin TBS-suojattua aminoalkoholia, 3-((tert-butyylidimetyylisilyyli)oksy)propani-1-amiinia **87**. Alifaattisten amiinien, kuten 1-propaniamiinin  $pK_a$ -arvo on 10,54, joten se pystyy toimimaan emäksenä riittävän hyvin. Aniliinin  $pK_a$ -arvo (4,87) [76] on merkittävästi pienempi kuin aiemmin käytettyjen nukleofiilien, joten kyseisessä reaktiossa käytettiin nukleofiilin lisäksi erillisenä emäksenä DBU:ta. DBU:n  $pK_a$ -arvo on huomattavasti korkeampi (24,13) [77], joten se pystyy poistamaan happaman protonin hydratsonista. Molemmat primääriset amiinit tuottivat useita tuotteita, jotka erotettiin pylväskromatografisesti. Kuitenkin myös näiden tuotteiden NMR-spektrit olivat hankalia tulkita. Myöskään Kylmälän esittämästä [48] dimeerin muodostuksesta primääristen amiinien tapauksessa ei saatu viitteitä.

Viimeiseksi reaktiota kokeiltiin happinukleofiilille **94**. Happi ei voi muodostaa dimeeriä primääristen amiinien tavoin. Koska alkoholeissa on mukana vahvasti elektronegatiivinen happi, niiden  $pK_a$ -arvot ovat korkeita, alifaattisen alkoholin, esimerkiksi etanolin  $pK_a$ -arvo on 15,5 [76]. Kuitenkin hydroksyyli ryhmän deprotonointi on hankalaa. Tätä varten reaktioon lisätään voimakas emäs, kuten DBU. Mahdollisesti jokin muu reagenssi, kuten natriumhydridi, toimisi alkoholin deprotonoinnissa paremmin. Deprotonoitunut hydroksyyli ryhmä, alkoksidi-ioni, reagoi kuitenkin vahvasti nukleofiilinä, jolloin se pystyy muodostamaan halutun anti-hydratsonin. Alifaattisen alkoholin, tert-butyyl(3-hydroksipropyli)karbamaatin **94** ja DBU:n reaktio hydratsoniin **90**, tuotti useita tuotteita, mutta niiden NMR-spektrit eivät vahvistaneet halutun hydratsonirakenteen syntyä. Tämän jälkeen aromaattista alkoholia, kuten fenolia, ei enää kokeiltu reaktiossa.

Hydratsonin valmistaminen anti-selektiivisesti erilaisilla nukleofiileillä osoittautui hankalaksi biaryylien tapauksessa. Näin ollen myöskään seitsenrenkaan  $R_2$ -aseman substituenttien muuntelu ei onnistunut. Biaryylinen rakenne on fenyylistä rakennetta huomattavasti suurempi, jolloin se aiheuttaa enemmän steeristä estyneisyyttä nukleofiilin reaktioon. Tämä vaikuttaa mahdollisesti reaktion anti-selektiivisyyteen. Jos biaryylin koko vähentää s-trans-muodon esiintymistä vinyylitseeneilla, nukleofiili saattaa reagoida myös vähemmän reaktiiviseen s-cis-muotoon, jolloin tuotteena saadaan isomeerien seos. Kuitenkin vastaava reaktio pystyi tuottamaan fenyylisen hydratsonin muodostumisen anti-selektiivisesti, eikä epäilyksiä reaktiosta s-cis-muotoon herännyt.

## 4.4 Seitseenrenkaan muodostus

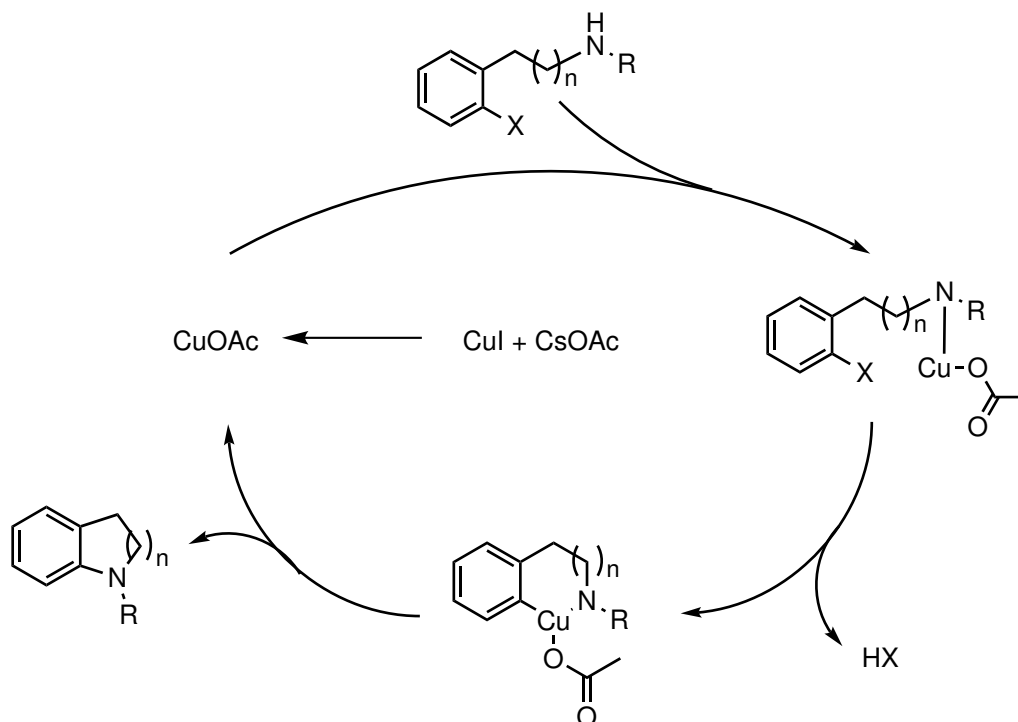
Aiemmin laboratoriossa tehdyissä Hämäläisen tutkimuksissa parhaaksi havaittu renkaan sulkemismenetelmä anti-hydratsonista DMSO:ssa käyttäen katalyyttinä CuI:a ja DMEDA:a ei onnistunut tuottamaan toistettavasti korkeita saantoja. Tällä menetelmällä pyrittiin kuitenkin sulkemaan edellisessä vaiheessa piperidiinin reaktiossa saatu tuote seitseenrenkaaksi. Saadun tuotteen NMR-spektri oli epäselvä, mikä oli odotettavissa, sillä myös lähtöaineen spektri oli hankala tulkita eikä voitu olla varmoja siitä, että renkaan sulkeminen onnistuisi hyvin, vaikka lähtöaine olisikin rakenteeltaan haluttu.

Jotta renkaan sulkeminen onnistuisi luotettavasti, päätettiin aiemmin tehtyjen reaktio-olosuhteiden optimointien lisäksi kokeilla reaktiota vielä Fukuyaman artikkelissa [78] ehdotettujen olosuhteiden mukaisesti. Fukuyaman tutkimusryhmä oli aryylihalidien inter- ja intramolekulaarisista aminaatiota tutkiessaan havainnut reaktioiden toimivan parhaiten käytettäessä Cu(I)-katalyyttejä, kuten CuI, CuBr tai CuOAc:ta. Katalyytti toimi hyvin ilman ligandia mahdollisesti johtuen estyneestä orto-substituoidusta reaktiopaikasta. Tilanne on sama myös tässä biaryylin tapauksessa. Myös emäksen osuus reaktiossa oli merkittävä. Alkalimetalleista cesium tuotti parhaat saannot ja emäksen anioniksi sopi parhaiten asetaatti-ioni. CsOAc:lla on korkein liukoisuus suhteessa muihin alkalimetalliasetaatteihin. Tämä ominaisuus lisää sen tehokkuutta reaktion emäksenä. [78]

Fukuyaman tutkimusten mukaan aiemmin biaryyliä tutkittaessa seitseenrenkaan sulkemiseen käytetty  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  soveltuu emäkseksi erittäin huonosti, sillä natriumin käyttö alentaa saantoa suhteessa cesiumiin. Myöskään karbonaatti ei ole hyvä vaihtoehto emäksen anioniksi, sillä käytettäessä  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ :a emäksenä, reaktiota ei Fukuyaman tutkimuksissa havaittu tapahtuvan lainkaan. [78]

Myös liuottimen valinnan havaittiin vaikuttavan reaktion saantoon merkittävästi, sillä huonoilla liuotinvalinnoilla intramolekulaarisessa aryylihalidin aminaatioissa saannot jäivät vain muutaman prosentin luokkaan. Korkein reaktion nopeus saavutettiin vahvasti polaarilla liuottimilla. Tämän lisäksi liuottimen proottisuus nosti reaktion saantoja, jolloin parhaiksi liuottimiksi osoittautuivat dimetyyliformamidi (DMF) ja dimetyylisulfoksidi (DMSO). [78]

Näiden tutkimusten mukaan aryylihalidin aminaatio onnistuu siis parhaiten CuI:lla ja CsOAc:lla DMSO:ssa tai DMF:ssä. Fukuyaman tutkimusryhmän mukaan CuI–CsOAc-yhdistelmää käytetään CuOAc:n sijaan sen hygroskooppisuudesta johtuvan hankalan käsiteltävyyden vuoksi. CuI ja CsOAc reagoivat muodostaen katalyyttinä toimivan CuOAc:n *in situ*. Cesiumin käyttö voidaan perustella sen asetaattisuolan korkealla liukoisuudella. Fukuyaman intramolekulaarisen aryylihalidin aminoinnin vaiheet erikokoisille renkaille on esitetty kuvassa 4.6. [78]



**Kuva 4.6.** Intramolekulaarinen aryylihalidinin amininaatio reaktiossa  $\text{CuI}$  ja  $\text{CsOAc}$ :n kanssa. Reaktiossa  $n = 1, 2$  tai  $3$ . [mukailltu lähteestä 78]

Reaktioreitin mukaisesti  $\text{CuI}$  ja  $\text{CsOAc}$  reagoivat ensin muodostaen  $\text{CuOAc}$ :n, joka koordinoituu amiiniin muodostaen väliaineena kompleksin. Tämän jälkeen  $\text{Cu}$  kiinnittyy aromaattiseen renkaaseen ja halogeeni  $\text{X}$  irtoaa. Rakenteeseen koordinoituneen  $\text{CuOAc}$ :n irrotessa muodostuu uusi molekyylin sisäinen  $\text{C-N}$ -sidos, jolloin tuotteena saadaan viisi-, kuusi- tai seitsenrenkasrakenne. Fukuyaman havaintojen mukaan seitsenrenkas saatiin muodostumaan 24 tunnissa  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa 74 % saannolla intramolekulaarisessa aryyljodidin aminaatioissa, kun  $\text{CuI}$ :a käytettiin yksi ekvivalentti ja  $\text{CsOAc}$ :a 5 ekvivalenttia. [78]

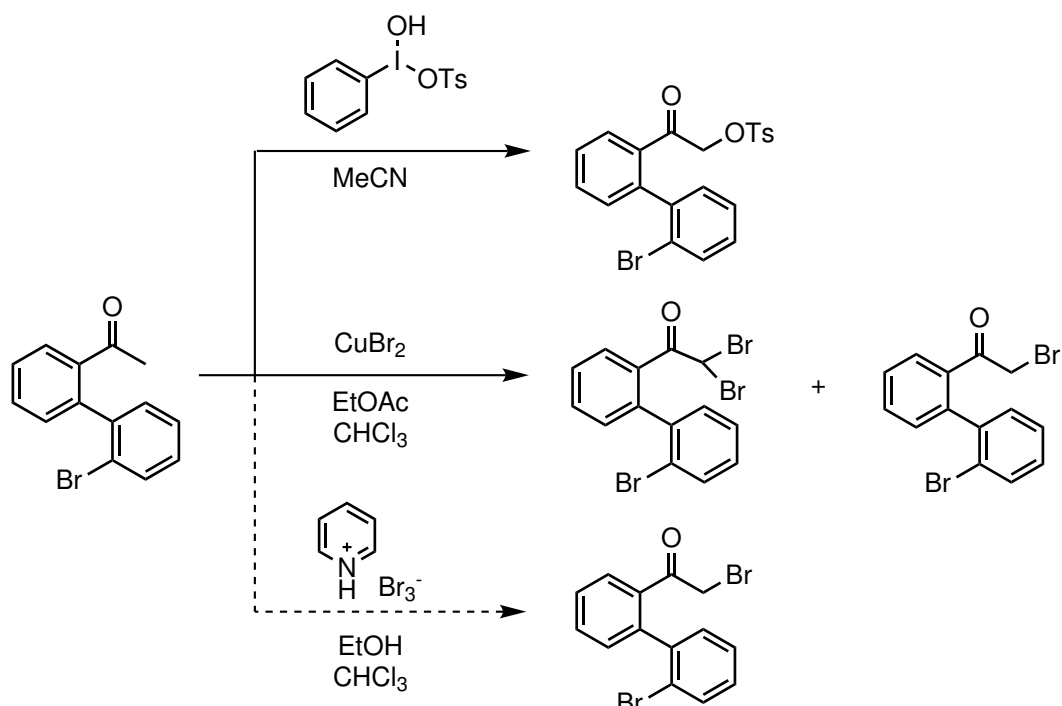
Samaa menetelmää kokeiltiin myös tässä työssä tehdylle biaryylirakenteelle seitsenrenkaan muodostamiseksi. Biaryyli reagoi näissä olosuhteissa kahdeksi tuotteeksi kahdessa tunnissa. Haluttua seitsenrenkasrakennetta saatiin 22 % saannolla. Reaktioolosuhteita pyrittiin optimoimaan, jotta tuotteena voitaisiin saada vain yksi tuote. Näin ollen kokeiltiin matalampia reaktiolämpöjä. Reaktio ei käynnistynyt huoneenlämmössä tai  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilassa, mutta  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilassa lähtöaine reagoi yhdeksi tuotteeksi 5 tunnin aikana. Tämän jälkeen reaktiossa alkoi muodostua myös toista tuotetta, vaikka osa lähtöaineesta oli vielä kulumatta. Reaktio lopetettiin tähän vaiheeseen, jolloin haluttu seitsenrenkas muodostui 49 % saannolla.

## 4.5 Jatkokehitysideoita

Seitsenrenkaan muodostumisen tehokkuutta ja reaktion luotettavuutta saatiin parannettua tekemällä reaktio ilman ligandia ja käyttämällä emäksenä  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ :n sijaan  $\text{CsOAc}$ :ta. Näin ollen myös uusien substituenttien vaikutusta seitsenrenkaan sulkeutumiseen on helpompi tutkia. Seitsenrenkaan sulkeutumisen reaktio-olosuhteita voitaisiin mahdollisesti parantaa entisestään, jotta reaktio saataisiin tuottamaan vain yhtä tuotetta kuluttaen kaiken lähtöaineen. Tähän voidaan mahdollisesti vaikuttaa optimoimalla reaktiolämpötilaa ja -aikaa edelleen. Lisäksi reaktiossa käytettävien katalyytin ja emäksen määrät ovat tällä menetelmällä korkeita, joten tutkittavaksi jää, voitaisiinko näiden määrää reaktiossa alentaa. Fukuyaman tutkimusryhmässä intramolekulaarisessa aminaatioissa nosyyli- ja bentsyyliamiinille indolin muodostamiseksi  $\text{CuI}$ :n määrää voitiin alentaa jopa 0,01–0,1 ekvivalenttiin käytetystä yhdestä ekvivalentista. [78] Hämäläisen tutkimuksissa renkaan sulkemisessa käytettiin  $\text{CuI}$ :n kanssa  $\text{DMEDA}$ :a ligandina. Fukuyaman mukaan juuri reaktion ligandittomuus on avaintekijä reaktion tehokkuudessa [78]. Tämä voitaisiin varmentaa kokeilemalla renkaan sulkemista Hämäläisen esittämillä olosuhteilla vaihtamalla ainoastaan emäs.

Fukuyaman tutkimusryhmä selvitti myös substituenttien vaikutusta reaktioon. He totesivat reaktion toimivan sekä aryylibromideilla että -jodideilla, vaikkakin jodatun lähtöaineen reaktiot toimivat hieman tehokkaammin. Samoin typen viereisen substituentin vaikutusta selvitettiin, jolloin havaittiin että bentsyyli- ja nosyylifunktionaalisuudet tuottivat korkeimmat saannot. Erityisesti primäärisen amiinin havaittiin tuottavan matalimmat saannot. [78] Diplomityössä biaryylin reaktiota kokeiltiin ainoastaan, kun typen viereisenä substituenttina oli tosyyliryhmä ja reaktio tapahtui aryylibromidiin. Näin ollen myös tässä reaktiossa substituenttien vaikutusta voitaisiin selvittää.

Näiden lisäksi myös synteesireitin aiempien vaiheiden reaktioita voitaisiin parantaa. Biaryylin tapauksessa asetofenonille suoritettiin  $\alpha$ -tosylointi fenyylisen rakenteen  $\alpha$ -bromauksen sijaan, sillä  $\alpha$ -bromaus tuotti dibromattuja tuotteita. Kuitenkin tosyloinnin tapauksessa joudutaan valmistamaan myös Koserin tosylointireagenssi, joka lisää synteesireittiin yhden askeleen lisää.  $\alpha$ -bromaus Kylmälän [48] fenyyliselle rakenteelle tehtiin käyttämällä  $\text{CuBr}_2$ :ta, kun liuottimena oli etyyliasetaatti ja kloroformi. Vaihtoehtoisesti  $\alpha$ -bromaus voitaisiin tehdä esimerkiksi käyttämällä pyridinium tribromidia etanolissa ja kloroformissa [79], jolloin voitaisiin mahdollisesti välttää dibromatun tuotteen syntyminen. Eri synteesivaihtoehdot karbonyylin  $\alpha$ -aseman lähtevän ryhmän liittämiseksi on esitetty kuvassa 4.7.

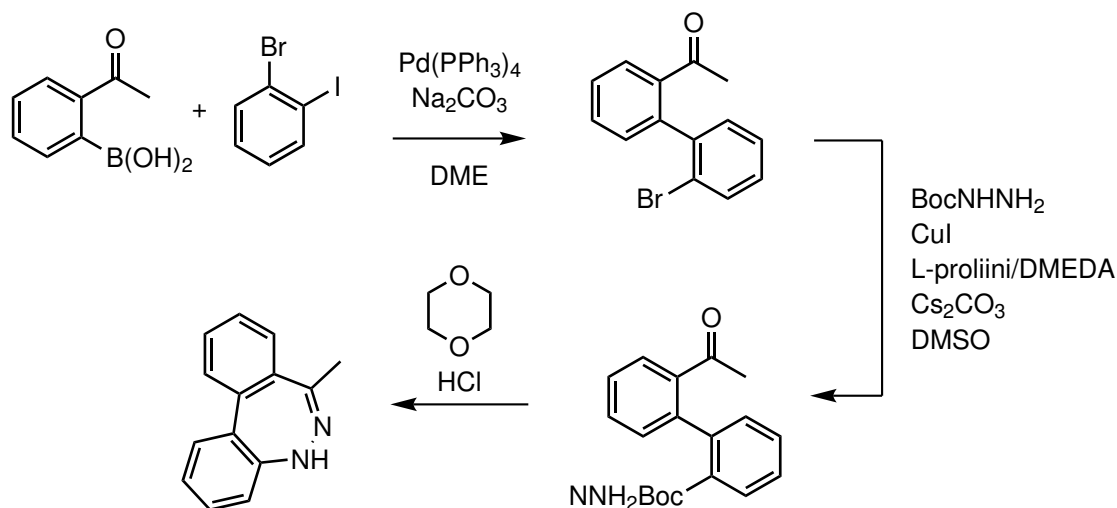


**Kuva 4.7.** Biaryylin karbonyylin  $\alpha$ -aseman lähtevän ryhmän liittäminen. Katkoviivalla on merkitty synteesisuunnitelmaa.

Hydratsonin anti-selektiivinen muodostumisreaktio tuotti ongelmia, mutta tähän voidaan mahdollisesti vaikuttaa biaryylin karbonyylin  $\alpha$ -asemaan liitettävän lähtevän ryhmän valinnalla. Tässä reaktiossa tosylaatit on lähtevänä ryhmänä, mutta myös muita funktionaalisuuksia, kuten aiemmin ehdotettua bromia tai esimerkiksi mesylaattia, voitaisiin käyttää. Lähtevä ryhmä liitetään reaktioon heti biaryylin muodostumisen jälkeen, joten myös saannon parantaminen tässä reaktioreitin alkuvaiheessa saattaisi vaikuttaa merkittävästi koko synteesireitin tuottavuuteen. Biaryylin karbonyylin  $\alpha$ -tosyloinnin kokonaissaanto tällä kaksivaiheisella menetelmällä on vain noin 44 %.

Tässä työssä käytetty reaktioreitti sisältää yhteensä kuusi vaihetta. Jos lopullinen seitsenrengasrakenne saataisiin valmistettua lyhyemmän reitin tuloksena, myös sen tehokkuus todennäköisesti kasvaisi. Vaihtoehtoisesti seitsenrengas voitaisiin mahdollisesti valmistaa kuvan 4.8 reaktioreitin [70] mukaisesti.





**Kuva 4.8** Vaihtoehtoinen synteesireitti seitsenrenkaalle

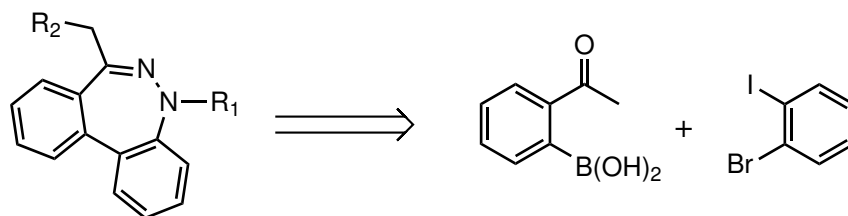
Tässä synteesireitissä biaryyli valmistetaan Suzuki–Miyaura-reaktiolla kuten aiemmin, mutta nyt hydratsiini kiinnitetään toisen aromaattisen renkaan halogeeniin keto-ryhmän sijaan. Tämä reaktio voidaan mahdollisesti tehdä Ma'n artikkelin [70] mukaisesti kuparikatalysoidusti käyttäen L-proliinia tai DMEDA:a ligandina. Emäksenä tässä reaktiossa käytetään Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:a ja liuottimena DMSO:ta. Ma'n tutkimuksissa aryylihaliidin aminoinnissa hydratsiinina oli käytetty Boc-hydratsiinia [70]. Vaihtoehtoisesti voitaisiin käyttää seitsenrenkaan sulkemiseen käytettyjä Fukuyaman reaktio-olosuhteita, jossa aminointi tehdään ilman ligandia [78]. Hydratsiinin kiinnittämisen jälkeen rengas suljetaan poistamalla Boc-suojaus vetykloridissa ja dioksaanissa [80]. Boc-suojaryhmän irrottua hydratsiini voi reagoida karbonyyliin, jolloin seitsenrengsrakenne muodostuu.

## 5 YHTEENVETO

Tässä työssä tutkittiin tyypillisesti uni- ja rauhoittavien lääkkeiden joukkoon kuuluvien bentsodiatsepiinien seitsenrenkasrakennetta. Bentsodiatsepiinien yleinen rakenne koostuu bentseenirenkaan typpi–typpi-sidoksen sisältävästä seitsenrenkaisesta heterosyklistä. Bentsodiatsepiinien perusrunko voi olla eri tavoin substituoitu ja heterosyklin typpiatomit voivat sijaita eri kohdissa seitsenrengasta. Kaupallisista bentsodiatsepiineista suurin osa on 1,4-bentsodiatsepiineja ja niissä esiintyy yleensä fenyyl-, halogeeni-, tai nitrosubstituentteja.

Bentsodiatsepiinien synteesissä mielenkiintoinen vaihe on usein viimeiseksi tehtävä seitsenrenkaan sulkeminen. Renkaan sulkeminen on toteutettu eri menetelmillä, joissa muodostuva sidos on usein C–N-sidos, mutta myös muutama C–C- tai N–N-sidoksen muodostumiseen perustuva renkaansulkeutuminen on esitetty. Käytettävät reaktiot voivat olla esimerkiksi nukleofiilisiä substituutioreaktioita tai kondensaatio- tai additioreaktioita. Seitsenrenkas voidaan valmistaa myös kasvattamalla rengaskokoa suuremmaksi tai valmistamalla reaktiivinen lähtöaine renkaan sulkemista varten esimerkiksi valoindusoitujen reaktioiden avulla.

Diplomityössä erityisen kiinnostuksen kohteena olivat N–N-sidoksen sisältävät bentsodiatsepiinit. Työn kokeellisessa osassa valmistettiin eräs biaryylinen 1,2-bentsodiatsepiini helposti saatavista lähtöaineista. Viisivaiheinen synteesireitti muotoiltiin Tampereen teknillisen yliopiston tutkijoiden Kylmälän ja Hämäläisen tutkimusten pohjalta. Reitin ensimmäisessä vaiheessa Suzuki-Miyaura-reaktiolla valmistettiin biaryyli, jonka karbonyylin  $\alpha$ -asema tosyloitiin. Tämän jälkeen siitä valmistettiin hydratsoni, josta valmistettiin selektiivisesti anti-isomeeri reaktiossa nukleofiilin kanssa. Anti-hydratsoni voitiin sulkea seitsenrenkaaksi, jolloin saatiin valmistettua 1,2-bentsodiatsepiini. Synteesi on esitetty kuvassa 5.1.



**Kuva 5.1.** Retrosynteettinen reitti 1,2-bentsodiatsepiinin valmistamiseksi

Kokeellisen työn tarkoituksena oli valmistaa myös eri tavoin substituoituja 1,2-bentsodiatsepiineja. 1-aseman substituentti  $R_1$  jää rakenteeseen hydratsoninmuodostusreaktiosta käytetystä hydratsiinista. Työssä kokeiltiin tosyyli-, fenyyl- ja metyylihydratsiinia, mutta haluttu tuote saatiin vain reaktiossa tosyylihydratsiinin kanssa. Seit-

senrenkaan 3-aseman substituentti  $R_2$  saadaan anti-hydratsonin valmistuksessa käytettyä nukleofiilistä. Reaktiossa typpinukleofiilinä käytettiin, piperidiiniä, morfoliinia, dimetyyliamiinia, aniliinia ja TBS-suojattua alifaattista amiinialkoholiketjua. Näiden lisäksi reaktiota kokeiltiin eräällä happinukleofiilillä, Boc-suojatulla amiinialkoholilla. Reaktiot typpi- ja happinukleofiilien kanssa eivät kuitenkaan tuottaneet haluttuja hydratsoneja selektiivisesti ja puhtaana. Näin ollen seitsenrenkaan sulkeminen tehtiin natriumboorihydridin avulla saadulle rakenteelle, jolloin renkaan 3-aseman substituenttina oli metyyliiryhmä. Aiemmin käytettyä synteesireittiä parannettiin käyttämällä renkaan sulkemisessa uutta emästä ja poistamalla katalyytin ligandi reaktiosta. Näin seitsenrenkas saatiin sulkeutumaan korkeammalla saannolla aiempaa selektiivisemmin.

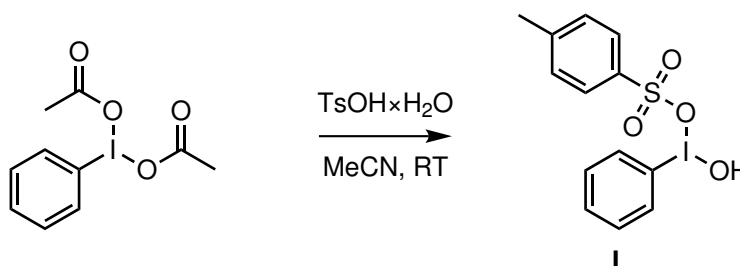
## 6 KOKEELLINEN OSA

Diplomityön kokeellinen osuus suoritettiin Tampereen teknillisellä yliopistolla vuoden 2011 huhti- ja heinäkuun välisenä aikana. Käytetyistä kemikaaleista, niiden valmistajista ja ilmoitetuista puhtauksista on esitetty taulukko liitteenä 1. Työn reaktioita seurattiin ohutlevykromatografisesti fluoresoivalla silikageelillä päällystetyillä alumiinisilla TLC-levyillä (Merck silica gel 60 F<sub>254</sub>) värjäten levyjä tarvittaessa värjäysreagensseilla. Värjäysreagensseina käytettiin muun muassa ninhydriiniä, KMnO<sub>4</sub>:a, vanilliinia tai cerium molybdaattia. Pylväskromatografiseen erotukseen käytettiin Merckin silica gel 60 (0,040–0,063 mm) -silikaa.

Valmiiden tuotteiden rakenne tunnistettiin ja niiden puhtautta arvioitiin <sup>1</sup>H- ja <sup>13</sup>C-NMR-spektrien avulla. Käytetty NMR-spektrometri oli Varianin Mercury 300 MHz -spektrometri ja mittauksissa liuottimena käytettiin joko CDCl<sub>3</sub>-d<sub>2</sub>:ta, DMSO-d<sub>6</sub>:ta tai asetoni-d<sub>6</sub>:ta. Spektreissä kemialliset siirtymät on ilmoitettu ppm-asteikolla suhteessa sisäisenä standardina käytettyyn TMS:ään. Niissä esiintyvien liuotinaineiden piikit tunnistettiin käyttämällä Gottfriedin (1997) julkaisemia taulukkoja [81]. Tuotteiden NMR-spektrit on esitetty liitteissä 2–9 ja 11–18. Kahdesta tuotteesta mitattiin myös massaspektrit. Operaattorina mittauksissa toimi Päivi Joensuu Oulun yliopistosta ja käytetty massaspektrometri oli tyyppiä Micromass LCT (Tof-MS). Tuotteiden massaspektrit on esitetty liitteissä 10 ja 19.

## 6.1 Tosylointireagenssin valmistus

*Hydroksifenyylä 4-metyylibentseeni-1-sulfoni-peroksylijodidi*

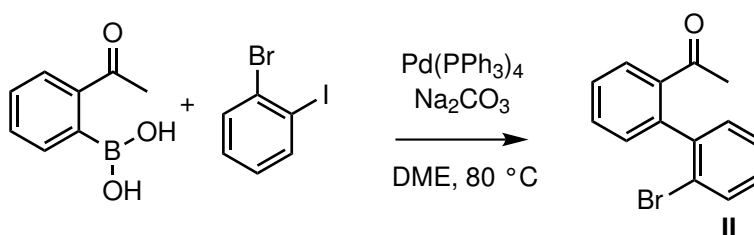


Jodibentseeni diasetaattia (4,880 g, 15,15 mol, 1 ekv.), MeCN:ä (75 ml) ja tolueenisulfonihappo monohydraattia (TsOH  $\times$  H<sub>2</sub>O) (2,982 g, 15,68 mol, 1,03 ekv.) sekoitettiin kolvissa viikonlopun yli. Liuottimet haihdutettiin pyöröhaihduttimella ja tuote uudelleenkiteytettiin EtOAc:sta. Pieni määrä MeOH:a lisättiin uudelleenkiteytyksen aikana, jotta sakka saatiin liukenemaan hyvin. Tuotteena saatiin valkoinen jauhe **I**, joka suodatettiin ja pestiin EtOAc:lla. Saanto 5,394 g, 91 %.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.29 (s, 3 H), 7.12 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.62 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.71 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 9.77 (br. s, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 20.78, 123.45, 125.49, 127.71, 128.06, 130.68, 131.17, 132.46, 134.50, 137.11, 137.67

## 6.2 Biaryylin valmistus Suzuki-reaktiolla

*1-[2-(2-bromofenyylä)fenyylä]etan-1-oni*

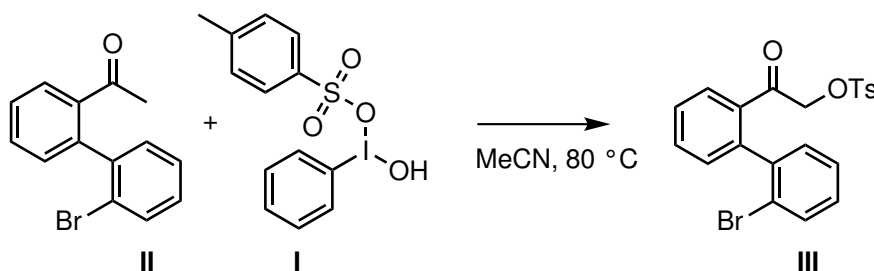


2-asetyylifenyylä boorihappo (2,385 g, 14,55, mmol, 1,6 ekv.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,527 g, 0,46 mmol, 0,05 ekv.) ja 143 ml DCE:a yhdistettiin ja seosta huuhdottiin argonvirtauksessa. Reaktioon lisättiin 2-bromi-1-jodibentseeni (1,17 ml, 9,11 mmol, 1 ekv.) ja 2 M natriumkarbonaatti Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,6 ml, 27,20 mmol, 3,3 ekv.), jonka jälkeen sitä sekoitettiin 80 °C:ssa argonin alla yön yli. TLC:n perusteella reaktio oli kulunut loppuun 18 tunnin kuluttua. Reaktio lopetettiin lisäämällä 100 ml EtOAc:a ja uuttamalla sitä 2 x 100 ml H<sub>2</sub>O:tä ja 80 ml kylläistä NaCl:a. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaattilla Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ja liuottimet haihdutettiin alipaineessa. Saatu raakatuote puhdistettiin pylväskromatografisesti eluentina Hex:EtOAc 6:1. Tuotteena **II** saatiin keltainen öljy (2,187 g, 87 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $d$ )  $\delta$  ppm 2.20 (s, 3 H), 7.20 - 7.29 (m, 3 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.43 - 7.57 (m, 2 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.74 (dd,  $J=7.3, 1.8$  Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $d$ )  $\delta$  ppm 29.30, 123.00, 127.51, 128.14, 128.40, 128.43, 129.27, 131.01, 131.18, 132.79, 139.34, 140.13, 142.16, 201.46

### 6.3 Biaryylin tosylointi

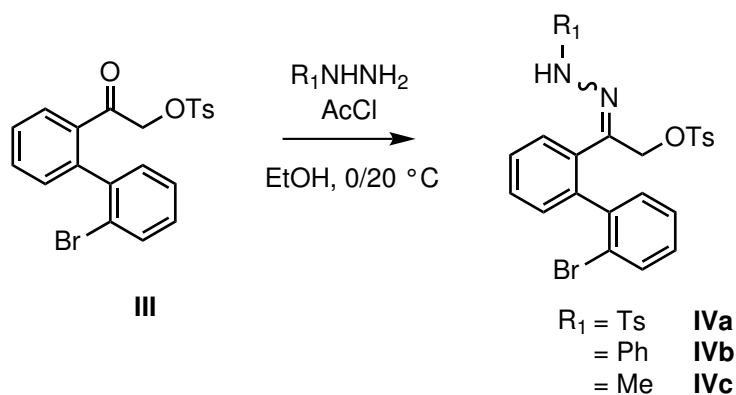
*1-[2-(2.bromofenyyli)fenyli]-2-[[[(4-metyylibentseeni)sulfonyyli]oksi]etan-1-oni*



Lisättiin lähtöaine **I** (2,675 g, 6,82 mmol, 1,5 ekv.) lähtöaineen **II** (1,251 g, 4,55 mmol, 1 ekv.) ja MeCN (27 ml) seokseen ja sekoitettiin 80 °C:ssa viikonlopun yli. Kun reaktio oli kulunut loppuun, haihdutettiin liuottimet ja puhdistettiin saatu raakatuote pylväskromatografisesti käyttäen Hex:DCM:EtOAc 20:10:1 eluenttina. Tuotteena **III** saatiin keltainen öljy (0,974 g, 48 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $d$ )  $\delta$  ppm 2.44 (s, 3 H), 4.69 (A, 1 H,  $J_{AB} = 16.3$  Hz), 4.52 (B, 1 H,  $J_{AB} = 16.3$  Hz), 7.19 - 7.32 (m, 5 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 7.54 - 7.66 (m, 3 H), 7.66 - 7.72 (m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $d$ )  $\delta$  ppm 21.79, 71.00, 122.96, 127.77, 128.19, 128.39, 128.62, 129.03, 129.86, 129.91, 130.02, 131.16, 131.35, 132.20, 132.68, 133.02, 135.56, 140.35, 141.00, 145.18, 193.77

### 6.4 Hydratsonin valmistus



Asetyylikloridi (AcCl) (5,2 ekv.) lisättiin pisaroittain jäähdytettyyn EtOH:in argonin alla jäähauteessa. Sekoitettiin reaktiota 30 min 0 °C:ssa, jonka jälkeen sen annettiin

lämmetä huoneenlämpöön 30 min. Seokseen lisättiin lähtöaine **III** (1 ekv.) etanolissa ja hydratsiini (2,6 ekv.). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli, kunnes reaktio oli kulunut loppuun.

### Hydratsonin valmistus tosyylihydratsiinilla

*2-(2'-bromo-[1,1'-bifen]-2-yyli)-2-(2-tosyylihydratsono)etyyli 4-metylibentseeni-sulfonaatti*

Lähtöaineita käytettiin seuraavasti: lähtöaine **III** (1,568 g, 3,52 mmol), EtOH (24 ml + 16 ml), AcCl (1,31 ml, 18,42 mmol) ja tosyylihydratsiini (TsNHNH<sub>2</sub>) (1,713 g, 9,20 mmol). Jäähylmän EtOH:n avulla tehdyn sintterisuodatuksen jälkeen tuotteena **IVa** saatiin valkoinen jauhe (1,190 g, 55 %). Saadusta isomeerien seoksesta mitatut NMR-spektrit ovat hankalia tulkita, joten synteesiä jatkettiin ilman erillisiä puhdistuksia.

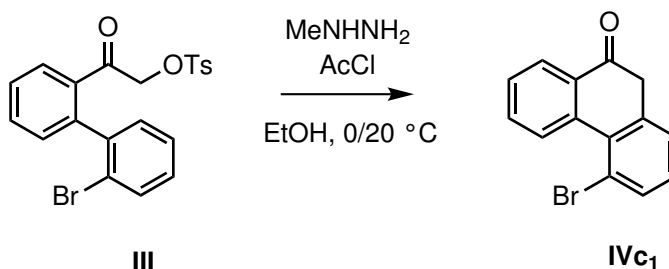
### Hydratsonin valmistus fenyylihydratsiinilla

*2-(2'-bromo-[1,1'-bifen]-2-yyli)-2-(2-fenyylihydratsono)etyyli 4-metylibentseeni-sulfonaatti*

Käytetyt lähtöainemäärät olivat seuraavat: lähtöaine **III** (100 mg, 0,225 mmol), EtOH (1 ml + 1,5 ml), AcCl (0,08 ml, 1,125 mmol) ja fenyylihydratsiini (PhNHNH<sub>2</sub>) (0,06 ml, 0,616 mmol). Fenyylihydratsiinin lisäyksen aikana reaktioliuos lämpeni ja muodostui valkoista sakkaa. Syntynyt sakka ei liennut EtOAc:in, asetoniin tai THF:in. Haluttua tuotetta **IVb** ei havaittu syntyvän.

### Hydratsonin valmistus metyylihydratsiinilla

*2-(2'-bromo-[1,1'-bifen]-2-yyli)-2-(2-metyylihydratsono)etyyli 4-metylibentseeni-sulfonaatti*



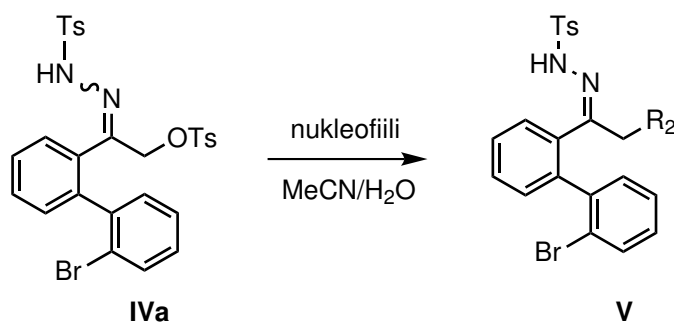
Lähtöaineiden määrät olivat seuraavat: lähtöaine **III** (300 mg, 0,674 mmol), EtOH (3+5 ml), AcCl (0,25 ml, 3,52 mmol) ja metyylihydratsiini (MeNHNH<sub>2</sub>) (0,09 ml, 1,72 mmol). Metyylihydratsiinin lisäyksen aikana muodostui höyryä ja seos kuumeni, joten sitä viilennettiin jäähauteella. Lisäysten aikana syntyi valkoista sakkaa. Sakka liukeni lisättyyn pyridiiniin, mutta lisäyksellä ei ollut vaikutusta reaktion lopputuotteeseen, sillä samanlainen tulos saatiin myös ilman pyridiinin lisäystä rinnakkaisreaktiossa. Usean

päivän kuluttua reaktio oli kulunut loppuun TLC:n mukaan, jolloin reaktio lopetettiin kaatamalla se 15 ml EtOAc:n ja 15 ml H<sub>2</sub>O:n seokseen. Vesifaasia uutettiin 2 × 10 ml EtOAc:a ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin tarvittaessa laimealla HCl:lla (15 ml) pyridiinin poistamiseksi. Lisäksi liuosta uutettiin 15 ml H<sub>2</sub>O:tä, 10 ml kylläistä NaHCO<sub>3</sub>-liuosta, 2 × 15 ml H<sub>2</sub>O:tä ja 2 × 15 ml kylläistä NaCl:a. Kuivattiin uutettu reaktioseos vedestä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:lla ja haihdutettiin liuottimet. Puhdistettiin raakatuotteena saatu kellertävä öljy pylväskromatografisesti käyttäen Hex:EtOAc 4:1 eluenttina, jolloin tuotteena **IVc<sub>1</sub>** saatiin keltainen öljy (22 mg, 12 %). NMR-mittausten lisäksi rakenne varmennettiin myös massaspektroskopian avulla.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ ppm 4.22 (A, 1 H, *J*<sub>AB</sub> = 15.5 Hz), 4.11 (B, 1 H, *J*<sub>AB</sub> = 15.5 Hz), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.29 - 7.35 (m, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.50 (td, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.60 (td, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.74 (dd, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ ppm 47.81, 122.87, 127.65, 128.26, 128.64, 129.73, 131.03, 131.36, 131.82, 133.03, 136.43, 140.21, 141.08, 194.68 HRMS laskettu (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>OBr): 272.9915; mitattu 272.9928 (4.8 ppm)

Kun sama reaktio tehtiin odottamalla tuotteen **III** ja MeNHNH<sub>2</sub> -lisäysten välissä 40 min, saatiin uusi tuote **IVc<sub>2</sub>**, joka liikkui TLC:llä (Hex:EtOAc 2:1) hitaammin kuin aiemmin saatu tuote **IVc<sub>1</sub>** (ylin piste) tai lähtöaine **III**. Saadun tuotteen spektri oli epäselvä. Tuotteesta **IVc<sub>2</sub>** pyrittiin valmistamaan anti-selektiivisesti hydratsiini luvun 6.5 ohjeen mukaisesti NaBH<sub>4</sub>:llä, mutta tämä ei selkeyttänyt spektriä.

## 6.5 Anti-hydratsonin valmistus

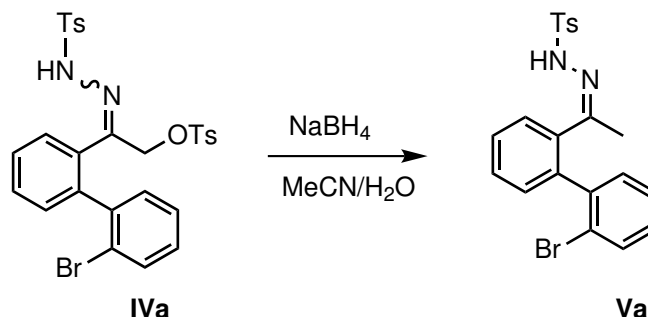


Sekoitettiin lähtöaine **IVa** (1 ekv.) MeCN:in ja lisättiin se hitaasti nukleofiilin (2 ekv.), veden ja MeCN:n seokseen. Sekoitettiin reaktioseosta noin tunti huoneenlämmössä, kunnes TLC osoitti reaktion kuluneen loppuun ja valkoinen sakka oli muodostunut. Syntynyt seos kaadettiin 10 ml H<sub>2</sub>O:tä ja siihen lisättiin 10 ml EtOAc:a. Pestiin vesifaasia 2 × 10 ml EtOAc:a. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin 10 ml H<sub>2</sub>O:a ja 15 ml kyläistä NaCl-liuosta. Kuivattiin vedestä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:lla ja haihdutettiin liuottimet pyöröhaihduttimella.



## Reaktio NaBH<sub>4</sub>:n kanssa

(Z)-N'-(1-(2'-bromo-[1,1'-bifen]-2-yyli)etyylideeni)-4-metyylibentseenisulfonylhydraatsidi

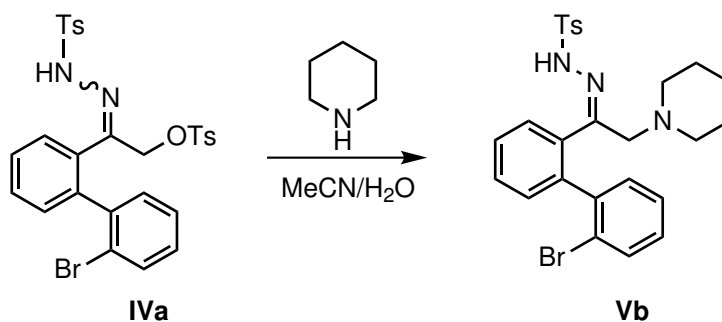


Käytetyt lähtöaineet olivat: **IVa** (1,327 g, 2,17 mmol) sekoitettuna 60 ml MeCN ja NaBH<sub>4</sub> (164 mg, 4,34 mmol) liuotettuna 72 ml H<sub>2</sub>O:tä ja 36 ml MeCN:ä. Valkoinen sakka muodostui tunnissa ja syntynyt reaktioseos uutettiin yleisohjeeseen verratessa noin kuusinkertaisilla määrillä liuottimia, jolloin saatiin valkoisia kiteitä **Va** (931 mg, 97 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 6.83 (br. s, 1 H), 7.02 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.14 - 7.34 (m, 3 H), 7.39 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.43 - 7.53 (m, 2 H), 7.63 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H), 10.22 (br. s, 1 H)

## Piperidiini nukleofiilinä

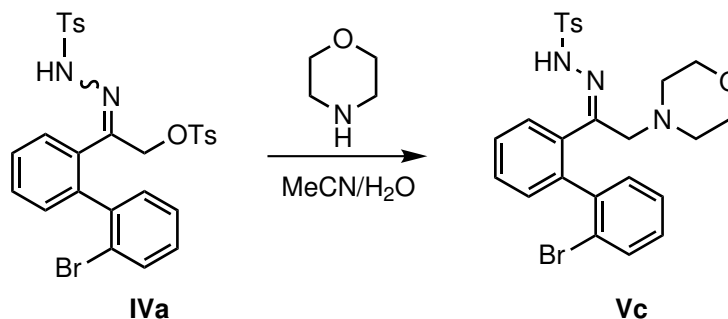
(E)-N'-(1-(2'-bromo-[1,1'-bifen]-2-yyli)-2-(piperidin-1-yyli)etyylideeni)-4-metyylibentseenisulfonylhydraatsidi



Käytetyt lähtöaineet olivat **IVa** (100 mg, 0,16 mmol) sekoitettuna 3,2 ml MeCN:ä, piperidiini (0,03 ml, 0,33 mmol) liuotettuna 3,2/3,2 ml H<sub>2</sub>O/MeCN:ä. Tunnin reaktion jälkeen suoritettiin uutot, jonka jälkeen raakatuote puhdistettiin (69 mg, 80 %) kromatografisesti Hex:EtOAc 1:1-liuoksella. Tuotteena puhdistuksen jälkeen saatiin valkoisia kiteitä (17 mg, 20 %).

### Morfoliini nukleofiilinä

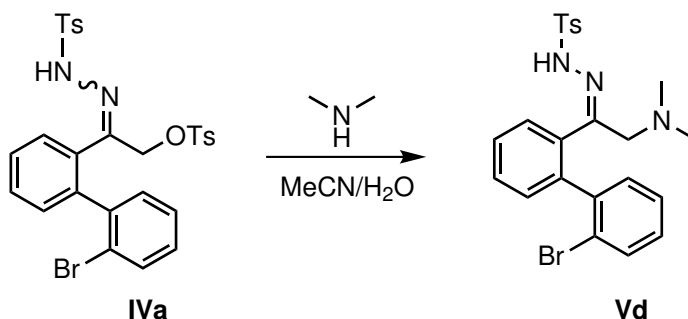
*(E)-N'-(1-(2'-bromo-[1,1'-bifen]-2-yyli)-2-morfoliinoetyylideeni)-4-metyylibentseenisulfonohydratsidi*



Käytetyt lähtöaineet olivat **IVa** (100 mg, 0,16 mmol) sekoitettuna 3,2 ml MeCN:ä ja morfoliini (0,03 ml, 0,33 mmol) liuotettuna 3,2/3,2 ml H<sub>2</sub>O/MeCN:ä. Uutot suoritettiin 45 min kuluttua, jolloin tuotteeksi saatiin valkoinen jauhe, joka tuotti TLC:llä (Hex:EtOAc 1:1) vain yhden pisteen. Tuotteen massa oli yli teoreettisen saannon. Sopivaa uudelleenkitetytysliuotinta ei löydetty ja NMR osoitti tuotteen olevan seos.

### Dimetyyliamiini nukleofiilinä

*(E)-N'-(1-(2'-bromo-[1,1'-bifen]-2-yyli)-2-(dimetyyliamino)etyylideeni)-4-metyylibentseenisulfonohydratsidi*



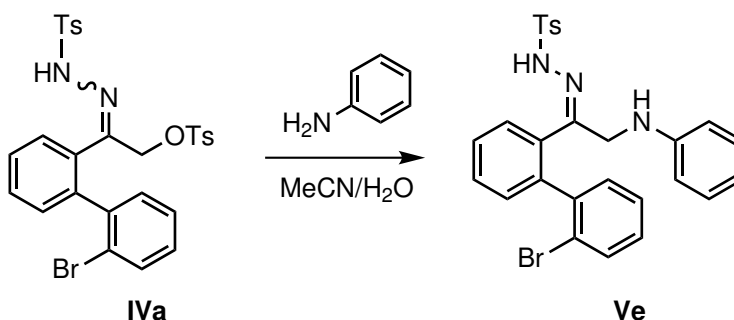
Lähtöaineita käytettiin seuraavasti: **IVa** (100 mg, 0,16 mmol) sekoitettuna 3,2 ml MeCN:ä, dimetyyliamiinia vedessä (0,07 ml, 0,64 mmol) liuotettuna 3,2/3,2 ml H<sub>2</sub>O/MeCN:ä. Dimetyyliamiinia käytettiin enemmän kuin muita nukleofiilejä, sillä sen kiehumispiste on vain 7 °C. Reaktio oli kulunut loppuun 40 min kuluttua. Puhdistettiin tuote uuttamalla kuten edellä. Valkoiset kiteet (41 mg, 51 %) muodostuivat kloroformista. Puhdistettiin tuote kromatografisesti kaksi kertaa käyttäen eluenttina EtOAc:a.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.75 (s, 6 H), 2.41 (s, 3 H), 3.00 (A, 1 H, *J*<sub>AB</sub>=15.5 Hz), 2.88 (B, 1, H *J*<sub>AB</sub>=15.5 Hz), 6.95 (dd, *J*=7.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.14 - 7.28 (m, 4 H), 7.37 - 7.44 (m, 4 H), 7.61 - 7.70 (m, 3 H); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.84 (s, 6 H), 2.47 (s, 3 H), 3.02 (A, 1 H, *J*<sub>AB</sub>=15.2 Hz), 2.94 (B, 1 H, *J*<sub>AB</sub>=15.2 Hz), 7.05 - 7.10 (m, 1 H), 7.22 (dd, *J*=7.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 3 H), 7.38 (dd, *J*=7.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.41 - 7.49 (m, 3 H), 7.64 - 7.69 (m, 1 H), 7.78 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  ppm 20.51, 43.14, 61.11, 127.33, 127.63, 127.85, 128.34, 129.04, 129.36, 129.42, 130.67, 132.19, 132.80, 143.49. (kvaternäärisiä hiiliä ei havaittu)

### Aniliini nukleofiilinä

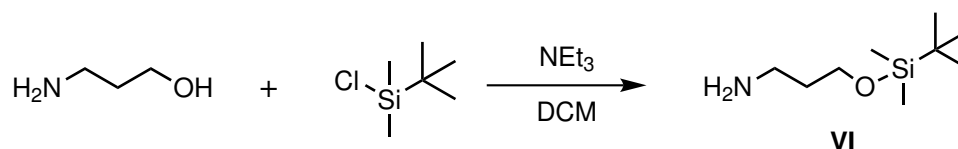
(*E*)-*N'*-(1-(2'-bromo-[1,1'-bifen]-2-yyli)-2-(fenylamino)etyylideeni)-4-metyylibentseenisulfonohydratsidi



Lähtöaineina käytettiin **IVa**:ta (100 mg, 0,16 mmol) sekoitettuna 3,2 ml MeCN:ä, aniliinia (0,03 ml, 0,32 mmol) ja DBU:ta (0,03 ml, 0,20 mmol, 1,25 ekv.) liuotettuna 3,2/3,2 ml H<sub>2</sub>O/MeCN:ä. 45 min kuluttua oli muodostunut useita tuotteita. Pestiin tuotteiden seos 20 ml 1 M HCl:a DBU:n poistamiseksi ja jatkettiin uuttoja kuten edellä. Pyrittiin erottamaan tuotteet pylväskromatografisesti käyttäen eluenttina Hex:EtOAc 4:1, mutta NMR-spektrit olivat vaikeaselkoisia.

### Alifaattinen TBSO-amiini nukleofiilinä

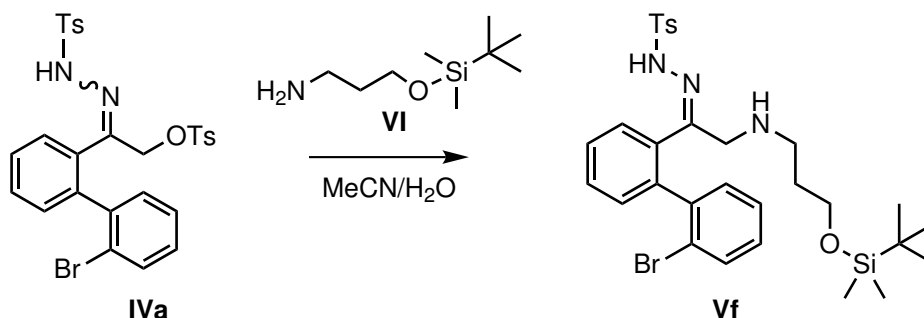
3-((tertbutyylidimetyyli-silyl)oksy)propani-1-amiini



Valmistettiin nukleofiiliksi TBS-suojattu amiini **VI** Padwan artikkelin [82] ohjeen mukaisesti lisäämällä 10 ml:aan DCM:a liuotettuun tert-butyylidimetyylisilyylikloridiin (1,545 g, 10,25 mmol, 1,1 ekv.) 3-amino-1-propanoli (0,71 ml, 9,28 mmol, 1 ekv.) ja trietyyliamiini (1,94 ml, 13,92 mmol, 1,4 ekv.) ja sekoittamalla niitä yön yli. 20 tunnin kuluttua lopetettiin reaktio kaatamalla se 20 ml DCM:a ja uuttamalla sitä 2 × 30 ml H<sub>2</sub>O:tä ja 2 × 30 ml kylläistä NaCl-liuosta. Kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:lla ja haihdutettiin liuotimet, jolloin tuotteena saatiin kirkas neste (1,468 g, 84 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*)  $\delta$  ppm -0.04 (s, 6 H), 0.80 (s, 9 H), 1.58 (quin.,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.20 (br. s, 2 H), 2.71 (t,  $J=6.6$  Hz, 2 H), 3.61 (t,  $J=6.0$  Hz, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*)  $\delta$  ppm -5.39, -3.44, 18.25, 25.91, 35.99, 39.24, 61.21.

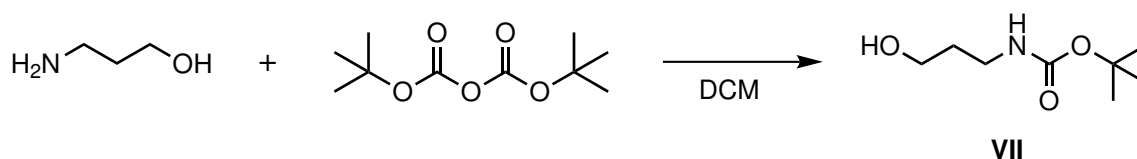
(*E*)-*N'*-(1-(2'-bromo-[1,1'-bifen]-2-yyli)-2-((3((-*tert*-butyylidimetyylisilyyli)oksy)-propyyli)amino)etyylideeni)-4-metyylibentseenisulfonohydratsidi



Lähtöaineina käytettiin **IVa** (100 mg, 0,16 mmol) sekoitettuna 3,2 ml MeCN:ä ja TBSO-amiini **VI** (61 mg, 0,32 mmol) liuotettuna 3,2/3,2 ml H<sub>2</sub>O/MeCN:ä. 50 min kuluessa muodostui useita tuotteita, joita ei saatu erotettua uuttamalla ja pylväskromatografialla (eluenttina Hex:EtOAc 2:1).

### Alifaattinen N-Boc-alkoholi nukleofiilinä

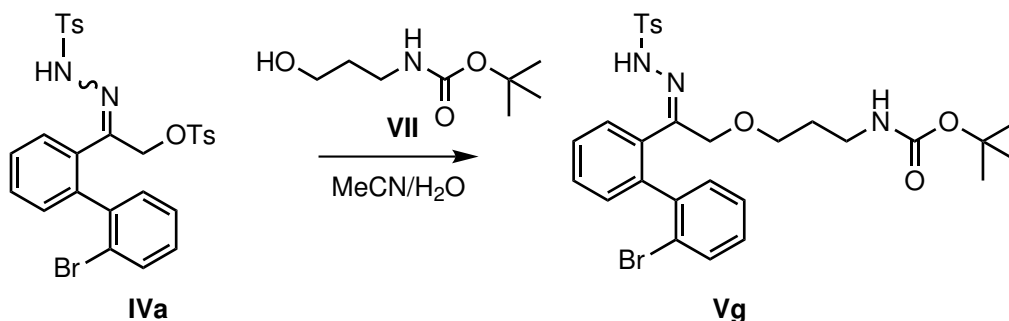
*tert*butyyli(3-hydroksipropyyli)karbamaatti



Valmistettiin ensin *tert*butyyli(3-hydroksipropyyli)karbamaatti **VII** happinukleofiiliksi Zenecan patentin [83] mukaisesti 3-amino-1-propanolista (0,87 ml 11,37 mmol, 1 ekv.) liuottamalla se 8,5 ml DCM:a. Lisättiin 6 ml:aan DCM:a liuotettu Boc<sub>2</sub>O (2,737 g, 12,54 mmol, 1,1 ekv.) tipoittain aminoalkoholiin. Kuumenemisen takia reaktiota viilennettiin jäähauteella, jonka jälkeen sitä sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. 23 tunnin kuluttua reaktion alkamisesta uutettiin liuos kaatamalla se kylläiseen NaHCO<sub>3</sub>-liuokseen (25 ml) ja pesemällä DCM-faasia 2 × 25 ml H<sub>2</sub>O:tä ja 30 ml kylläistä NaCl-liuosta. Kuivattiin liuos MgSO<sub>4</sub>:lla ja haihdutettiin liuottimet, jolloin tuotteena saatiin kirkas neste **VII** (1,163 g, 58 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ ppm 1.44 (s, 9 H), 1.67 (quin., *J*=6.1 Hz, 2 H), 3.27 (q, *J*=6.1 Hz, 2 H), 3.44 (br. t, *J*=5.7 Hz, 1 H), 3.66 (q, *J*=5.6 Hz, 2 H), 5.04 (br. s, 1 H)

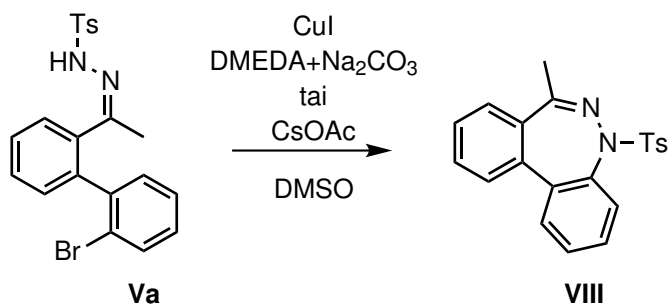
(*E*)-*tert*-butyyli (3-(2-(2'-bromo-[1,1'-bifen]-2-yyli)-2-(2-tosyylihydratsono)etoksi)-propyyli)karbamaatti



Yhdistettiin lähtöaineina käytetyt **IVa** (100 mg, 0,16 mmol) asetonitriilissä (3,2 ml), Boc-alkoholi **VII** (56 mg, 0,32 mmol) ja DBU (0,03 ml, 0,19 mmol, 1,2 ekv.) liuotettuna 3,2/3,2 ml H<sub>2</sub>O/MeCN:ä. 40 min kuluessa oli muodostunut useita tuotteita, joten uutettiin reaktioseos kuten aiemmin poistamalla lisäksi DBU käyttäen 1 M HCl-liuosta 20 ml. Puhdistettiin uutettua reaktioseosta kromatografisesti käyttäen eluenttina Hex:EtOAc 1:1, mutta tuotteita ei saatu erotettua toisistaan.

## 6.6 Seitseenrenkaan muodostus

7-metyyli-5-tosyyli-5*H*-dibentso[*c,e*][1,2]diatsepiini



Valmistettiin seitseenrenkas Fukuyaman ohjeen [78] mukaisesti. Tuote **Va**, CuI ja emäs punnittiin uunikuivattuun kolviin ja huuhdottiin argonilla. Lisättiin DMSO ja aloitettiin lämmitys. Kun reaktio oli TLC:n mukaan valmis, sen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön. Reaktioseos kaadettiin kylläisen NaHCO<sub>3</sub>-liuoksen (25 ml) ja EtOAc:n (25 ml) seokseen ja uutettiin orgaanista faasia 2 × 25 ml H<sub>2</sub>O:tä ja 2 × 25 ml kylläistä NaCl-liuosta. Orgaaninen faasi kuivattiin Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:lla ja haihdutettiin liuottimet.

### Natriumkarbonaatin avulla

Yleisohjeesta poiketen kidevedettömään Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:iin (78 mg, 0,736 mmol, 2 ekv.) ja CuI:in (7 mg, 0,037 mmol, 0,1 ekv.) lisättiin argonatmosfäärissä DMSO:hon (3 ml) liuotettu **Va** (163 mg, 0,368 mmol, 1 ekv.) ja THF:n liuotettu DMEDA (0,16 ml, 0,7 M, 0,3 ekv.). Lämmitettiin reaktioseosta 80 °C:ssa viikonlopun yli, jolloin TLC:n mukaan lähtöaine oli kulunut loppuun. Uuttojen jälkeen saatu ruskea öljy puhdistettiin pylväs-kromatografisesti eluenttina Hex:EtOAc 3:1, jolloin saatiin keltainen öljy **VIIIa** (10 mg, 7,5 %). Tuote saatiin kiteytettyä EtOH:sta valkoisiksi kiteiksi, mutta NMR-spektreissä näkyi kuitenkin epäpuhtauksia.

### Cesiumasetetaatin avulla

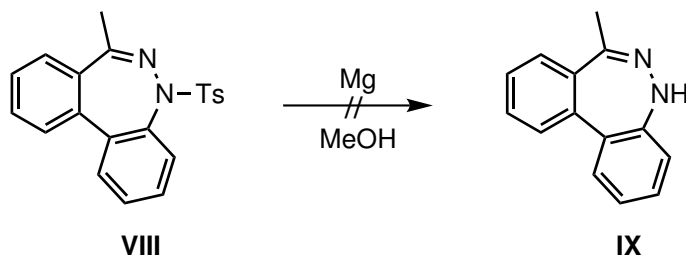
Aloitettiin reaktio yleisohjeen mukaisesti hydratsiinista **Va** (200 mg, 0,451 mmol, 1 ekv.), CuI:sta (86 mg, 0,452 mmol, 1 ekv.) ja CsOAc:sta (433 mg, 2,256 mmol, 5 ekv.) lisäämällä niihin 2,25 ml DMSO:a. Lämmitettiin 110 °C ja sekoitettiin 2 tuntia, jolloin lähtöaine oli reagoinut kahdeksi tuotteeksi. Uuttojen jälkeen raakatuote puhdistettiin kromatografisesti käyttäen Hex:EtOAc 2:1 eluenttina, jolloin saatiin keltainen öljy (36 mg, 22 %) Tuote kiteytyi EtOH:sta.

Samaa reaktiota kokeiltiin myös matalammassa lämpötilassa. Lähtöaineina käytettiin **Va**:ta (336 mg, 0,758 mmol, 1 ekv.), CuI:a (144 mg, 0,758 mmol, 1 ekv.) ja CsOAc:a (737 mg, 3,789 mmol, 1 ekv.). Aloitettiin reaktio huoneenlämmöstä, jolloin 20 min aikana ei tapahtunut reaktiota. Nostettiin lämpötilaa 40 °C:een, jolloin tunnissa ei myöskään tapahtunut reaktiota. Lähtöaine alkoi reagoida vasta 70 °C:ssa tuottaen vain yhtä tuotetta. Toista tuotetta alkoi syntyä 5 tunnin jälkeen, jolloin reaktio myös lopetettiin. Puhdistettiin tuote uuttamalla ja kromatografisesti Hex:EtOAc 2:1 eluenttina, jolloin tuotteena saatiin liuottimien haihduttua vaaleita kiteitä (136 mg, 49 %). NMR mitausten lisäksi rakenne varmennettiin myös massaspektroskopiolla.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ ppm 2.36 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 7.26 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.33 - 7.46 (m, 4 H), 7.52 - 7.67 (m, 4 H), 7.86 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ ppm 21.76, 22.58, 123.51, 127.24, 127.54, 128.02, 128.79, 128.96, 129.23, 129.30, 129.52, 130.73, 134.42, 136.10, 136.54, 138.95, 143.31, 144.05, 171.56. HRMS laskettu (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S): 363.1167; mitattu 363.1160 (1.9 ppm)

## 6.7 Tosyyliryhmän poisto

*7-metyyli-5H-dibentso[c,e][1,2]diatsepiini*



Pyrittiin poistamaan tosyyliryhmä lähteen [75] mukaisella reaktiolla. Aktivoitiin magnesiumlastut (9 mg, 0,370 mmol, 1 ekv.) sekoittamalla niitä argonin alla yön yli. Liuotettiin tuote **VIII** (136 mg, 0,375 mmol, 1 ekv.) kuivaan MeOH (3,75 ml) ja lisättiin magnesiumlastujen päälle. Refluksoitiin argonin alla 48 tuntia, mutta reaktiota ei tapahtunut. Lisättiin jäähtyneeseen liuokseen pieni määrä 1 M HCl:a magnesiumlastujen poistamiseksi ja uutettiin liuosta 3 × 15 ml DCM:a. Kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:lla ja haihdutettiin liuottimet.

## 7 LÄHTEET

- [1] Tae, J. & Hahn, D-W. Synthesis of cyclic hydrazines by ring-closing metathesis of dienes and enynes tethered by an N-N bond. *Tetrahedron letters* 45(2004)19, pp. 3757–3760.
- [2] Cordell, G., Quinn-Beattie, M.L. & Farnsworth, N. The potential of alkaloids in drug discovery. *Phytotherapy research* 15(2001), pp. 183–205.
- [3] Koulu, M. & Tuomisto, J. (toim.). *Farmakologia ja toksikologia [WWW]* 7. painos. 2007, Medicina. Saatavissa: <http://www.medicina.fi/>
- [4] Grynkiewicz, G. & Gadzikowska, M. Tropane alkaloids as medicinally useful natural products and their synthetic derivatives as new drugs. *Pharmacological reports* 60(2008), pp. 439–463.
- [5] Singh, S. Chemistry, design, and structure – activity relationship of cocaine antagonists. *Chemical reviews* 2000,100, pp. 925–1024.
- [6] Graening, T. & Schmalz, H.G. Total syntheses of colchicine in comparison: A Journey through 50 years of synthetic organic chemistry. *Angewandte chemie international edition* 43(2004), pp. 3230–3256.
- [7] Lääkehaku (Fimea web) [tietokanta]. Fimea [viitattu 16.9.2011]. Saatavissa: <http://www.fimea.fi/laaketieto/laakehaku>
- [8] Roos, W. *The alkaloids: Benzodiazepine alkaloids*. San Diego 1990, Academic Press. 364 p.
- [9] Archer, G. & Sternbach L. The chemistry of benzodiazepines. *Chemical reviews* 68(1968)6, pp. 747–784.
- [10] Sternbach, L. The benzodiazepine story. *Journal of medicinal chemistry* 22(1979)1, pp. 1–7.
- [11] Pat. US 2893992. 1,4-benzodiazepine 4-oxides. Hoffmann-La Roche Inc., Nutley. (Sternbach, L.) 735381, 15.3.1958 (7.7.1959). 7 p.



- [12] Sternbach, L. & Reeder, E. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. The rearrangement of 6-chloro-2-chloromethyl-4-phenylquinazoline 3-oxide into 2-amino derivatives of 7-chloro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-oxide. *Journal of organic chemistry* 26(1961)4, pp. 1111–1118.
- [13] Hadjipavlou-Litina, D. & Hansch, C. Quantitative structure-activity relationships of the benzodiazepines. A review and reevaluation. *Chemical reviews* 94(1994)6, pp. 1483–1505.
- [14] Bunin, B. & Ellman, J. A general and expedient method for the solid-phase synthesis of 1,4-benzodiazepine derivatives. *Journal of American chemical society* 114(1992)27, pp. 10997–10998.
- [15] Kuch, H. Clobazam: Chemical aspects of the 1,4 and 1,5-benzodiazepines. *British journal of clinical pharmacology* 7(1979), pp. 17-21
- [16] Solomko, Z.F. & Kost, A.N. 1,5-benzodiazepines. *Chemistry of heterocyclic compounds* 11(1975)11, pp. 1231–1248.
- [17] Weber, K-H., Bauer, A. & Hauptmann, K-H. Benzodiazepine mit psychotroper Wirkung, III. *N*-Aryl- und *N*-Heteroaryl-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4-[3*H*,5*H*]-dione. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 756(1972)1, pp. 128–138.
- [18] Martin, L. Setescak, L., Worm, M., Crichlow, C., Geyer, H. & Wilker, J. (.+-.)-4-Aryl-4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazepines. 2. Nuclear substituted analogs of (.+-.)-4,5-dihydro-2,3-dimethyl-4-phenyl-3H-1,3-benzodiazepine and (.+-.)-4,5-dihydro-2-ethyl-3-methyl-4-phenyl-3H-1,3-benzodiazepine as potential antidepressant agents. *Journal of medicinal chemistry* 25(1982)4, pp. 346–351.
- [19] Pat. US 4908361. Tetrahydroisoquino(2, 1-C)(1, 3) benzodiazepines. Hoechst-Roussel Inc., Somerville. (Martin, L. & Allen, R.) Appl. No 344799, 28.4.1989. (13.3.1990). 6 p.
- [20] Ma, H.M. Liu, Z.Z. Chen, S.Z. & Liang, X.T. New approach to synthesis of tetrahydroisoquino[2,1-c][1,3]-benzodiazepine. *Chinese chemical letters* 15(2004)7, pp. 759–761.
- [21] Tselikhovsky, D. & Buchwald, S. Concise palladium-catalyzed synthesis of dibenzodiazepines and structural analogues. *Journal of American chemical society* 133(2011)36, pp. 14228–14231.

- [22] Nardi, M., Cozza, A., Maiuolo, L., Oliverio, M. & Procopio, A. 1,5-benzoheteroazepines through eco-friendly general condensation reactions. *Tetrahedron letters* 52(2011)38, pp. 4827–4834.
- [23] Woods, J. & Winger, G. Current benzodiazepine issues. *Psychopharmacology* 118(1995)2, pp. 107–115.
- [24] Bond, A. & Lader, M. A Comparison of the psychotropic profiles of tofisopam and diazepam. *European journal of clinical pharmacology* 22(1982), pp. 137–142.
- [25] De Sarro, G., Chimirri, A., De Sarro, A., Gitto, R., Grasso, S., Giusti, P. & Chapman, A. GYKI 52466 and related 2,3-benzodiazepines as anticonvulsant agents in DBA/2 mice. *European journal of pharmacology* 294(1995), pp. 411–422.
- [26] Prasad, C.V.C., Vig, S., Smith, D., Gao, Q., Polson, C., Corsa, J., Guss, V., Loo, A., Barten, D., Zheng, M., Felsenstein, K. & Roberts S. 2,3-benzodiazepin-1,4-diones as peptidomimetic inhibitors of  $\gamma$ -secretase. *Bioorganic & medicinal chemistry* 14(2004), pp. 3535–3538.
- [27] Grasso, S., De Sarro, G., De Sarro, A., Micale, N., Polimeni, S., Zappalà, M., Puia, G., Baraldi, M. & De Micheli, C. Synthesis and anticonvulsant activity of novel and potent 1-aryl-7,8-methylenedioxy-1,2,3,5-tetrahydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 11(2001), pp. 463–466.
- [28] Arán, V., Asensio, J., Ruiz, J. & Stud, M. Reactivity of 1,1-disubstituted indazol-3-ylidene oxides: Synthesis of some substituted indazolols and indazolinones. *Journal of chemical society, Perkin transactions 1: Organic and bio-organic chemistry* (1972-1999) 10(1993), pp. 1119–1128.
- [29] Padwa, A. & Ku, H. Intramolecular cycloaddition reactions of olefinic tosylhydrazones. *Journal of organic chemistry* 45(1980)19, pp. 3756–3766.
- [30] Reid, A., Sharp, J., Sood, H. & Thorogood, P. Cyclisation of  $\alpha$ -(o-alkenylaryl)diazoalkanes: a route to 2,3-benzodiazepines via a novel 1,7-electrocyclic ring closure. *Journal of chemical society, Perkin transactions 1: organic and bio-organic chemistry* (1972-1999) 1973, pp. 2543–2551.

- [31] Stanley, K., Dingwall, J., Sharp, J. & Naisby, T. Electrocyclic aromatic substitution by diazo group. Part 2. Ring size effects on the cyclisation of 1-aryl-3-diazoalkenes: a new rearrangement of 3H-pyrazoles to 3H-1,2-benzodiazepines. *Journal of chemical society, Perkin Transactions 1* 1979, pp 1433–1441.
- [32] Whitmore, W. & Conney, R. The preparation of homophthalyl cyclic hydrazide and 4-aminohomophthalyl cyclic hydrazide. *Journal of American chemical society* 66(1944)8, pp. 1237–1240.
- [34] Pat. US 0152888. Cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors, preparation and uses thereof. Nixon & Vanderhye, Arlington. (Bourguignon, J-J., Lagouge, Y., Luigner, C., Klotz, E., Macher, J-P., Raboisson, P., Schultz, D.) Appl. No 10/479000, 7.6.2002. (5.8.2004). 46 p.
- [35] Prasad, C.V.C., Zheng, M., Vig, S., Bergstrom, C., Smith, D., Gao, Q., Yeola, S., Polson, G., Corsa, J., Guss, V., Loo, A., Wang, J., Slecza, B., Dangler, C., Robertson, B., Hendrick, J., Roberts, S. & Barten, D. Discovery of (S)-2-((S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyacetamido)-N-((S,Z)-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo [d][1,2]diazepin-5yl)propanamide (BMS 433796): A  $\gamma$ -secretase inhibitor with A $\beta$  lowering activity in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Bioorganic & medicinal chemistry* 17(2007), pp. 4006–4011.
- [36] Pat. 0022621. Benzodiazepinone beta-amyloid inhibitors: arylacetamidoalanyl derivatives. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton. (Chaturvedula, P., Yeola, S., Vig, S.) Appl. No. 09/897545, 2.7.2001 (21.2.2002). 16 p.
- [37] Carpino, L. Synthesis and oxidation of 2-amino-2,3-dihydro-1H-benz[de]isoquinoline and 1,2,3,4-tetrahydronaphto[1,8-de][1,2]diazepine and related cyclic 1,2-dibenzylhydrazines. *Journal of American chemical society* 85(1963)14, pp. 2144–2149.
- [38] Atkinson, R., Malpass, J. & Woodthorpe K. Intramolecular reactions of N-nitrenes: Oxidation of 3-amino-2(arylalkyl)quinazolones. *Journal of the chemical society, chemical communications* (1981)4, pp. 160–162.
- [39] Knight, D. & Little, P. A new 1,2,3-triazolo[1,2]benzodiazepine ring system. *Tetrahedron letters* 38(1997)28, pp. 5037–5040.
- [40] Knight, D. & Little, P. New derivatives of the 1,2-benzodiazepine ring system. *Journal of chemical society: Perkin Transactions 1* 2000, pp. 3752–3757.

- [41] Melnyk, P., Legrand, B., Gasche, J., Ducrot, P. & Thal, C. Synthesis of new annelated indole systems: New entry in the E-azaeburnane series. *Tetrahedron* 51(1995)7, pp. 1941-1952.
- [42] Pat. US 3170929. Derivatives of dibenzo[c,f][1,2]diazepine and dibenzo[c,g][1,2]diazocine. Lowrie, H., Northbrook. 97737, 23.3.1961. (23.2.1965). 3 p.
- [43] Allinger, N., & Youngdale, G. Aromatic and pseudoaromatic non-benzenoid systems. III. The synthesis of some ten  $\pi$ -electron systems. *Journal of American chemical society* 84(1962)6, pp. 1020–1023.
- [44] Streith, J. & Cassal, J-M. Photochemical Synthesis of ethyl 1 H-diazepine-1-carboxylate. *Angewandte chemie, international edition* 7(1968)2, p. 129.
- [45] Tsuchiya, T. & Kurita, J. General photochemical synthesis of 1H-1,2-benzodiazepines from N-iminoquinolinium ylide dimers. *Journal of organic chemistry* 42(1977)11, pp. 1856–1862.
- [46] Tsuchiya, T. & Kurita, J. Synthesis of 3-substituted 1,2-benzodiazepines via 3H-1,2-benzodiazepine N-oxides. *Journal of the chemical society, Chemical communications* 11(1976), pp. 419–420.
- [47] Butkovic, K., Vuk, D., Marinic, Z, Penic, J. & Sindler-Kulyk, M. Synthesis and photochemistry of 3-(o-stilbeneyl)-4-H/Me/Ph-sydnone, intramolecular cyclization to 1,2-benzodiazepines and/or quinolines. *Tetrahedron* 66(2010)48, pp. 9356–9362.
- [48] Kylmälä, T. Preparation of C-C and C-N bonds by palladium and copper catalyzed cross-coupling reactions utilizing bidentate N,N-ligands. Dissertation. Tampere 2011. Tampereen teknillinen yliopisto. Julkaisu – Tampere University of Technology. Publication 961. 56 p.
- [49] Miyaura, N., Yanagi, T. & Suzuki, A. The palladium-catalyzed cross-coupling reaction of phenylboronic acid with haloarenes in the presence of bases. *Synthetic communications* 11(1981)7, pp. 513–519.
- [50] Miyaura, N. & Suzuki, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chemical reviews* 95(1995)7, pp. 2457–2483.
- [51] Corbet, J.P. & Mignani, G. Selected patented cross-coupling reaction technologies. *Chemical reviews* 106(2006), pp. 2651–2710.

- [52] Liu, Y., Bai, Y., Zhang, J., Li, Y., Jiao, J. & Qi, X. Optimization of the conditions for copper-mediated N-arylation of heteroarylamines. *European journal of organic chemistry* (2007)36, pp. 6084–6088.
- [53] Suzuki, A. Organoboron compounds in new synthetic reactions. *Pure & applied chemistry* 57(1985)12, pp 1749–1758.
- [54] Matos, K. & Soderquist J. Alkylboranes in the Suzuki-Miyaura coupling: Stereochemical and mechanistic studies. *Journal of organic chemistry* 63(1998)3, pp. 461–470.
- [55] Karade, N., Tiwari, G., Shinde, A., Gampawar, S. & Kondre J. Solvent-free synthesis of 1-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one from Dess–Martin periodinane and its synthetic utility for  $\alpha$ -tosyloxylation of ketones. *Tetrahedron letters* 49(2008)21, pp. 3441–3443.
- [56] Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. & Wothers, P. *Organic chemistry*. New York 2001, Oxford University Press. 1512 p.
- [57] Inamoto, K., Katsuno, M., Yoshino, T., Arai, Y., Hiroya, K. & Sakamoto, T. Synthesis of 3-substituted indazoles and benzoisoxazoles via Pd-catalyzed cyclization reactions: application to the synthesis of nigellicine. *Tetrahedron* 63(2007)12, pp. 2695–2711.
- [58] Wimalasena, K. & Haines, D. Nucleophilic substitution reactions of phenacyl bromide oxime: Effect of the solvent and the basicity of the nucleophile. *Journal of organic chemistry* 59(1994)21, pp. 6472–6475.
- [59] Udd, S., Jokela, R. Franzén, R. & Tois, J. Copper-catalyzed cyclization of Z-oximes into 3-methyl-1,2-benzisoxazoles. *Tetrahedron letters* 51(2010)7, pp. 1030–1033.
- [60] Kylvälä, T., Udd, S., Tois, J. & Franzén, R. Z-selective synthesis of o-bromoacetophenone N-tosylhydrazones and formation of 3-methylindazoles in aqueous ethanol. *Tetrahedron letters* 51(2010), pp. 3613–3615.
- [61] Kylvälä, T., Hämäläinen, A., Kuuloja, N., Tois, J. & Franzén R. A novel and efficient synthesis of 3-aminomethyl-N-tosyl-indazoles. *Tetrahedron* 66(2010), pp- 8854–8861.

- [62] Hartwig, J. Transition metal catalyzed synthesis of arylamines and aryl ethers from aryl halides and triflates: scope and mechanism. *Angewandte chemie* 37(1998)15, pp. 2046–2067.
- [63] Zhang, H., Cai, Q. & Ma, D. Amino acid promoted CuI-catalyzed C–N bond formation between aryl halides and amines or N-containing heterocycles. *Journal of organic chemistry* 70(2005)13, pp. 5164–5173.
- [64] Guo, D., Huang, H., Xu, J., Jiang, H. & Liu, H. Efficient iron-catalyzed N-arylation of aryl halides with amines. *Organic letters* 10(2008)20, pp. 4513–4516.
- [65] Tye, J., Weng, Z., Johns, A. M., Incarvito, C. D. & Hartwig, J. Copper complexes of anionic nitrogen ligands in the amidation and imidation of aryl halides. *Journal of American chemical society* 30(2008), pp. 9971–9983.
- [66] Jones, G., Liu, P., Houk, K. N. & Buchwald, S. Computational explorations of mechanisms and ligand-directed selectivities of copper-catalyzed Ullman-type reactions. *Journal of American chemical society* 132(2010), pp. 6205–6213.
- [67] Shcherbakov, K.V., Burgart, Y. V. & Saloutin, V. I. Reactions of 3-acetyl- and 3-acetimido-5,6,7,8-tetrafluoro-4-hydroxycoumarins with substituted hydrazines. *Russian chemical bulletin. International edition* 58(2009)6, pp. 1270–1275.
- [68] Kunka, C. & Warkentin, J. Facile 5-endo ring closures to the azo group. A free radical synthesis of indazoles. *Canadian journal of chemistry* 68(1990)4, pp. 575–580.
- [69] Viña, D., del Olmo, E., López-Pérez, J. & San Feliciano, A. Regioselective synthesis of 1-alkyl- or 1-aryl-1H-indazoles via copper catalyzed cyclizations of 2-haloarylcarbonylic compounds. *Organic letters* 9(2007)3, pp. 525–528.
- [70] Jiang, L., Lu, X., Zhang, H., Jiang, Y. & Ma, D. CuI/4-hydro-L-proline as a more effective catalytic system for coupling of aryl bromides with N-boc hydrazine and aqueous ammonia. *Journal of organic chemistry* 74(2009)12, pp. 4542–4546.
- [71] Wolter, M., Klapers, A. & Buchwald, S. Synthesis of N-aryl hydrazides by copper-catalyzed coupling of hydrazides with aryl iodides. *Organic letters* 3(2001)23, pp. 3803–3805.

- [72] Belskaya, N. P., Dehaen, W. & Bakulev, V. A. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions. *Archive for organic chemistry* 2010, pp. 275–332.
- [73] Kocieński, P. *Protecting groups*. 3<sup>rd</sup> edition. Germany 2005, Georg Thieme Verlag. 661 p.
- [74] Lee, G. H., Youn, I. K., Choi, E. B., Lee, H. K., Yon, G. H., Yang, H. C. & Pak, C. S. Magnesium in methanol (Mg/MeOH) in organic syntheses. *Current organic chemistry* 8(2004)13, pp. 1263–1287.
- [75] Liu, X. & Lu, Y. Asymmetric synthesis of 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones via bifunctional thiourea-mediated intramolecular cyclization. *Organic Letters* 12 (2010)23, pp. 5592–5595. (supporting info)
- [76] Dissociation constants of organic acids and bases. In: Haynes, W.M. (ed.). *CRC Handbook of chemistry and physics*. 91th ed. (internet version) Boca Raton 2011, CRC Press/Taylor and Francis. 10 p.
- [77] Kaljurand, I., Kütt, A., Sooväli, L., Rodima, T., Mäemets, V., Leito, I. & Koppel, I. Extension of the self-consistent spectrophotometric basicity scale in acetonitrile to a full span of 28 pK<sub>a</sub> units: Unification of different basicity scales. *Journal of organic chemistry* 70(2005)3, pp. 1019–1028.
- [78] Kubo, T., Katoh, C., Yamada, K., Okano, K., Tokuyama, H. & Fukuyama, T. A mild inter- and intramolecular amination of aryl halides with combination of CuI and CsOAc. *Tetrahedron* 64(2008), pp. 11230–11236.
- [79] Koufaki, M., Kiziridi, C., Nikoloudaki, F. & Alexis, M.N. Design and synthesis of 1,2-dithiolane derivatives and evaluation of their neuroprotective activity. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 17(2007), pp. 4223–4227.
- [80] Ahn, A.H., Kim, J.A., Kim, H-M., Kwon, H-M., Huh, S-C., Rhee, S. D., Kim, K. R., Yang, S-D., Park, S-D., Lee, J.M., Kim, S.S. & Cheon, H.G. Synthesis and evaluation of pyrazolidine derivatives as dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) inhibitors. *Bioorganic and medicinal chemistry letters* 15(2005), pp. 1337–1340.
- [81] Gottlieb, H., Kotlyar, V. & Nudelman, A. NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. *Journal of organic chemistry*. 62(1997)21, pp. 7512–7515.

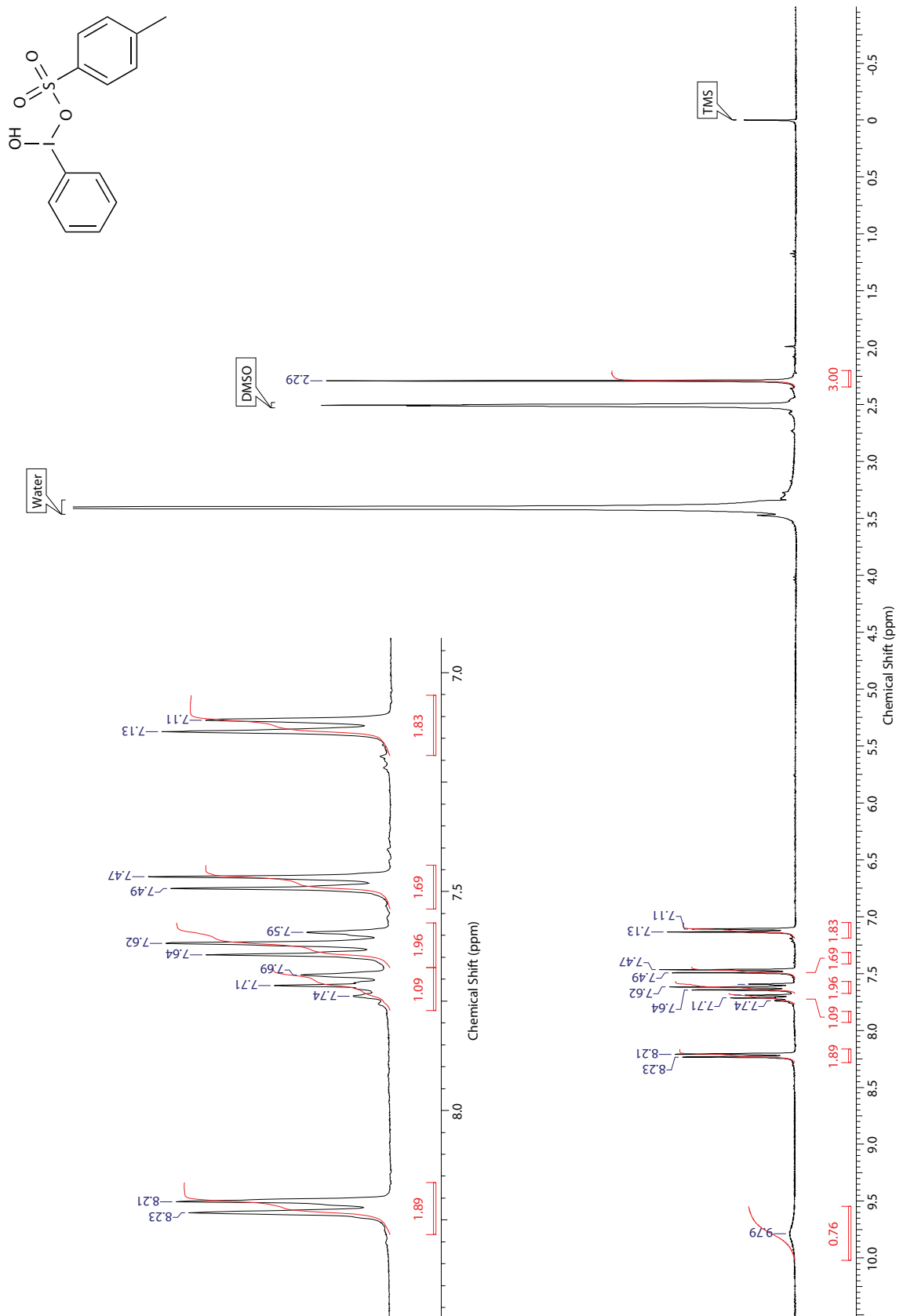
- [82] Padwa, A., Rashatasakhon, P., Ozdemir, A. D. & Willis, J. A Study of Vinyl Radical Cyclization Using *N*-Alkenyl-7-bromo-Substituted Hexahydroindolinones. *Journal of organic chemistry*. 70(2005)2, pp. 519–528.
- [83] Pat. US 6414148. Quinazoline derivatives and pharmaceutical compositions containing them. Zeneca Limited, London & Zeneca Pharma, Cedex. (Thomas, A.P., Johnstone, G., Clayton, E., Stokes, E., Lohmann J.M. & Hennequin L.F.A.) Appl. No. 09/2699595, 23.9.1997. (2.4.1998). 46 p.



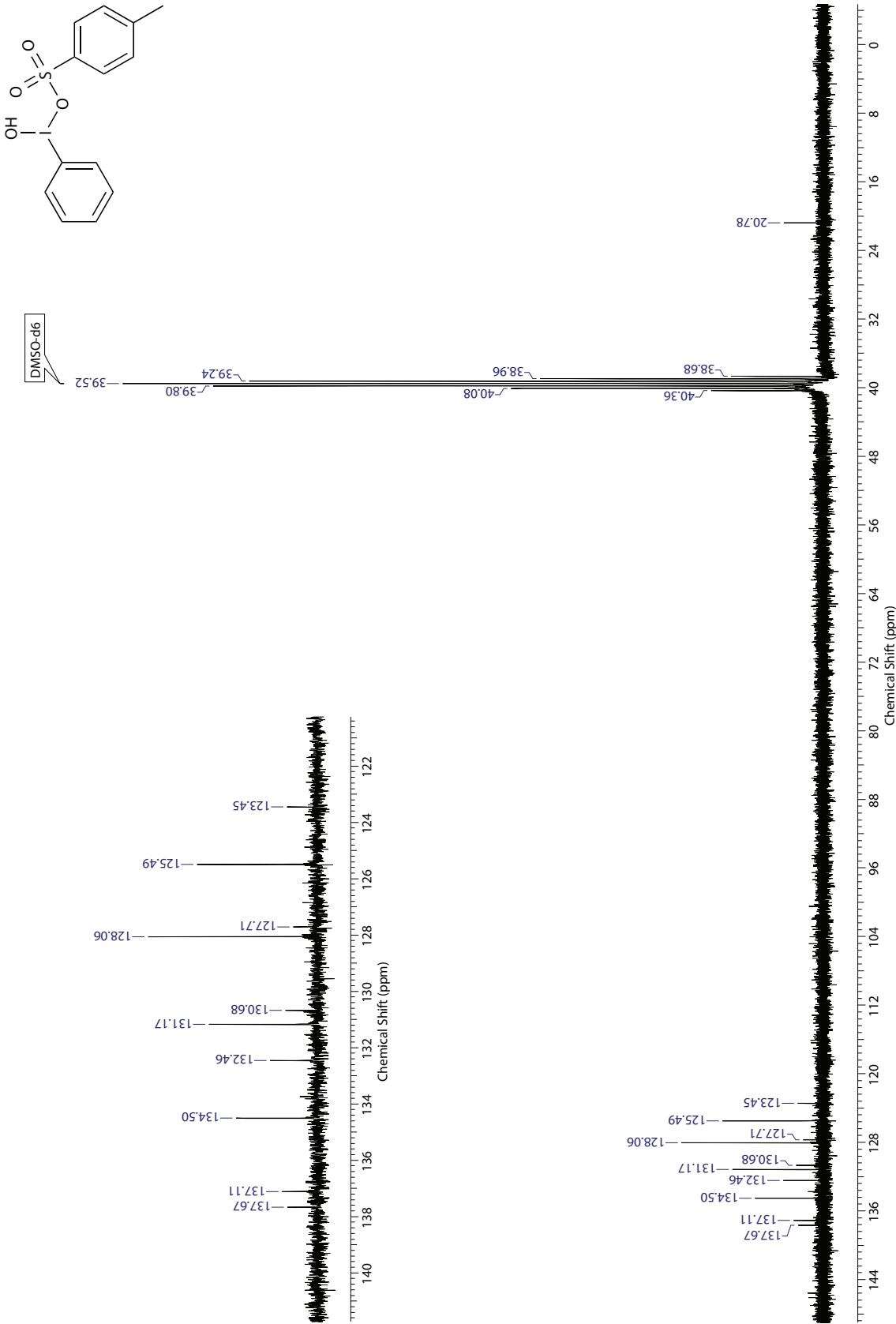
## LIITTEET

### Liite 1. Työssä käytetyt kemikaalit, tekstissä käytetty lyhenne, valmistajat ja valmistajan ilmoittamat laadut.

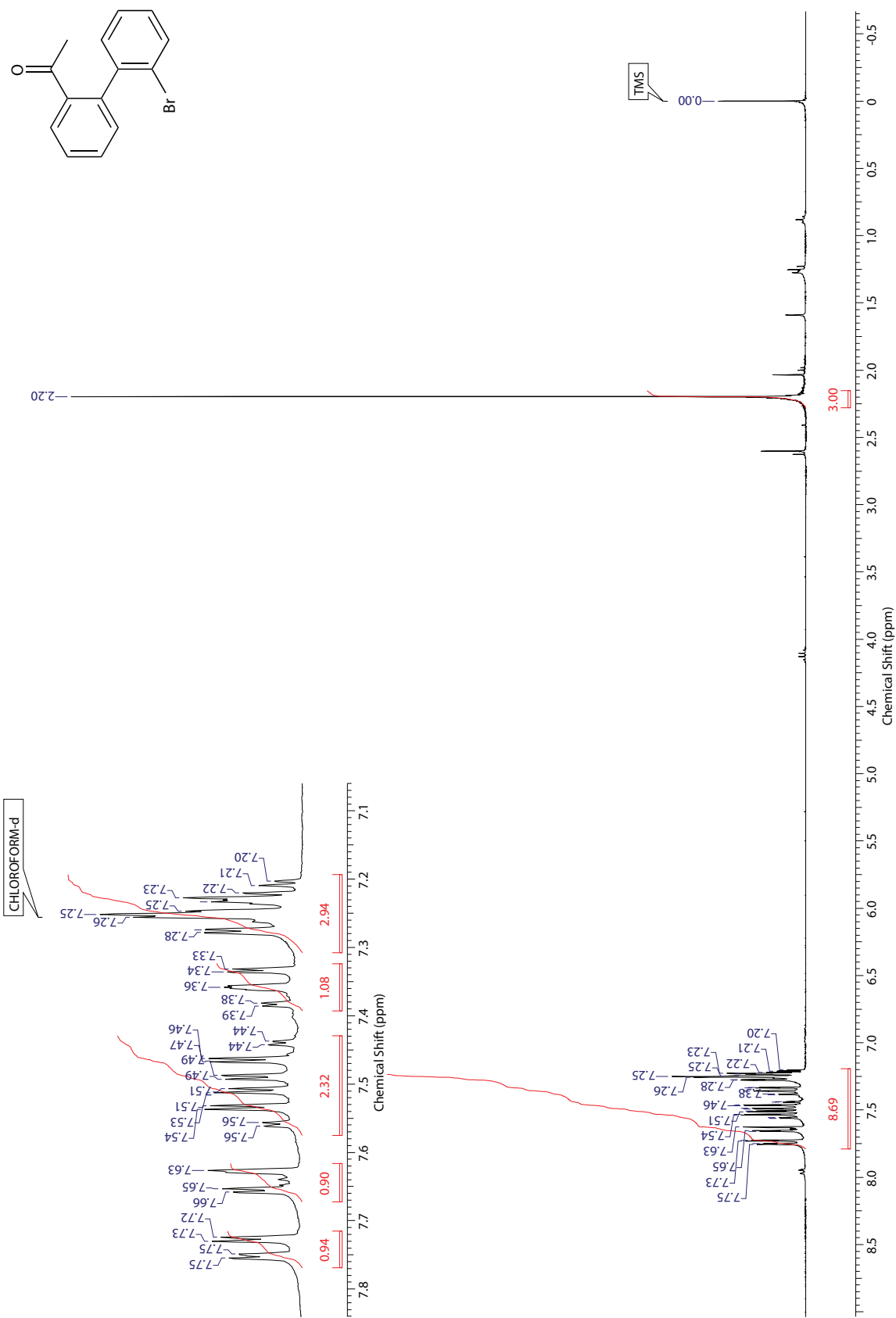
Kemikaali	Lyhenne	Valmistaja	Laatu
3-amino-1-propanoli	-	Aldrich	≥ 99 %
asetoni	-	Sigma-Aldrich	≥ 99,8 %
asetonitriili	MeCN	VWR International	≥ 99,9 %
2-asetyylifenyyli boorihappo	-	Aldrich	-
asetyylikloridi	AcCl	Sigma-Aldrich	98 %
2-bromi-1-jodibentseeni	-	Aldrich	99 %
cesium asetaatti	CsOAc	Sigma-Aldrich	≥ 95 %
deuteroitu dimetyylisulfoksidi	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Aldrich	≥ 99,5 %
deuteroitu asetoni	-	Aldrich	99,9 %
deuteroitu kloroformi	CDCl <sub>3</sub> - <i>d</i>	Aldrich	99,8 %
1,8-diatsabisyklo[5.4.0.]undek-7-eeni	DBU	Fluka	≥ 99,0 %
dikloorimetaani	DCM	Sigma-Aldrich	≥ 99,8 %
1,2-dimetoksietaani	DME	Sigma-Aldrich	≥ 99 %
dimetyyliamiini	-	Aldrich	40 %
N, N-dimetyylietyleenidiamiini	DMEDA	valmistettu laboratoriossa	-
dimetyylisulfoksidi	DMSO	Fluka	≥ 99,8 %
di-tertbutyylidikarbonaatti	Boc <sub>2</sub> O	Aldrich	99 %
etanoli	EtOH	Altia	99,5 %
etyyliasettaatti	EtOAc	Sigma-Aldrich	≥ 99,5 %
fenyylihydratsiini	PhNHNH <sub>2</sub>	Aldrich	97 %
heksaani	Hex	Sigma-Aldrich	≥ 97,0 %
jodibentseeni diasetaatti	-	Aldrich	98 %
kidevedetön natriumkarbonaatti	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Baker	≥ 99,5 %
kloroformi	CHCl <sub>3</sub>	VWR	99,1 %
kupari(I)jodidi	CuI	Aldrich	98 %
magnesiumlastut	Mg	Fluka	≥ 99,5 %
magnesiumsulfaatti	MgSO <sub>4</sub>	Sigma-Aldrich	≥ 99,5 %
metanoli	MeOH	Merck	≥ 99,8 %
metyylihydratsiini	MeNHNH <sub>2</sub>	Aldrich	98 %
natriumboorihydridi	NaBH <sub>4</sub>	Aldrich	≥ 98,0 %
natriumkloridi	NaCl	Broste	-
natriumsulfaatti	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Merck	≥ 99,0 %
natriumvetykarbonaatti	NaHCO <sub>3</sub>	Sigma-Aldrich	≥ 99,7 %
pyridiini	-	Sigma-Aldrich	≥ 99 %
suolahappo	HCl	VWR	36,1 %
tertbutyylidimetyylisilylikloridi	-	Aldrich	97 %
tetrahydrofuraani	THF	VWR International	≥ 99,7 %
tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	valmistettu laboratoriossa	-
tolueenisulfonihappo monohydraatti	TSOH	Aldrich	98,5 %
tosyylihydratsiini	TsNHNH <sub>2</sub>	Aldrich	97 %
vesi	H <sub>2</sub> O	-	-

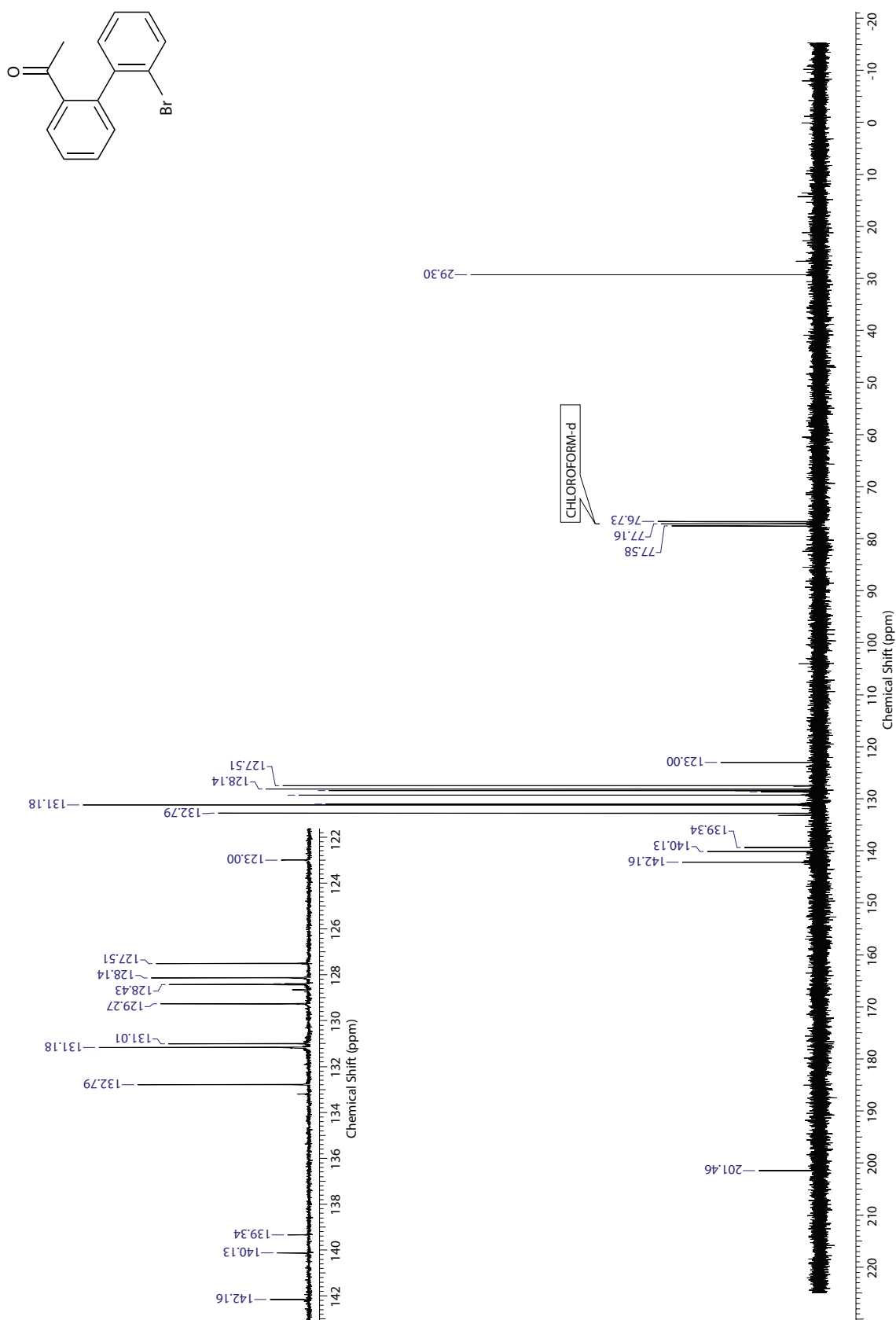
Liite 2.  $^1\text{H}$  NMR spektri yhdisteelle I

Liite 3.  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri yhdisteelle I

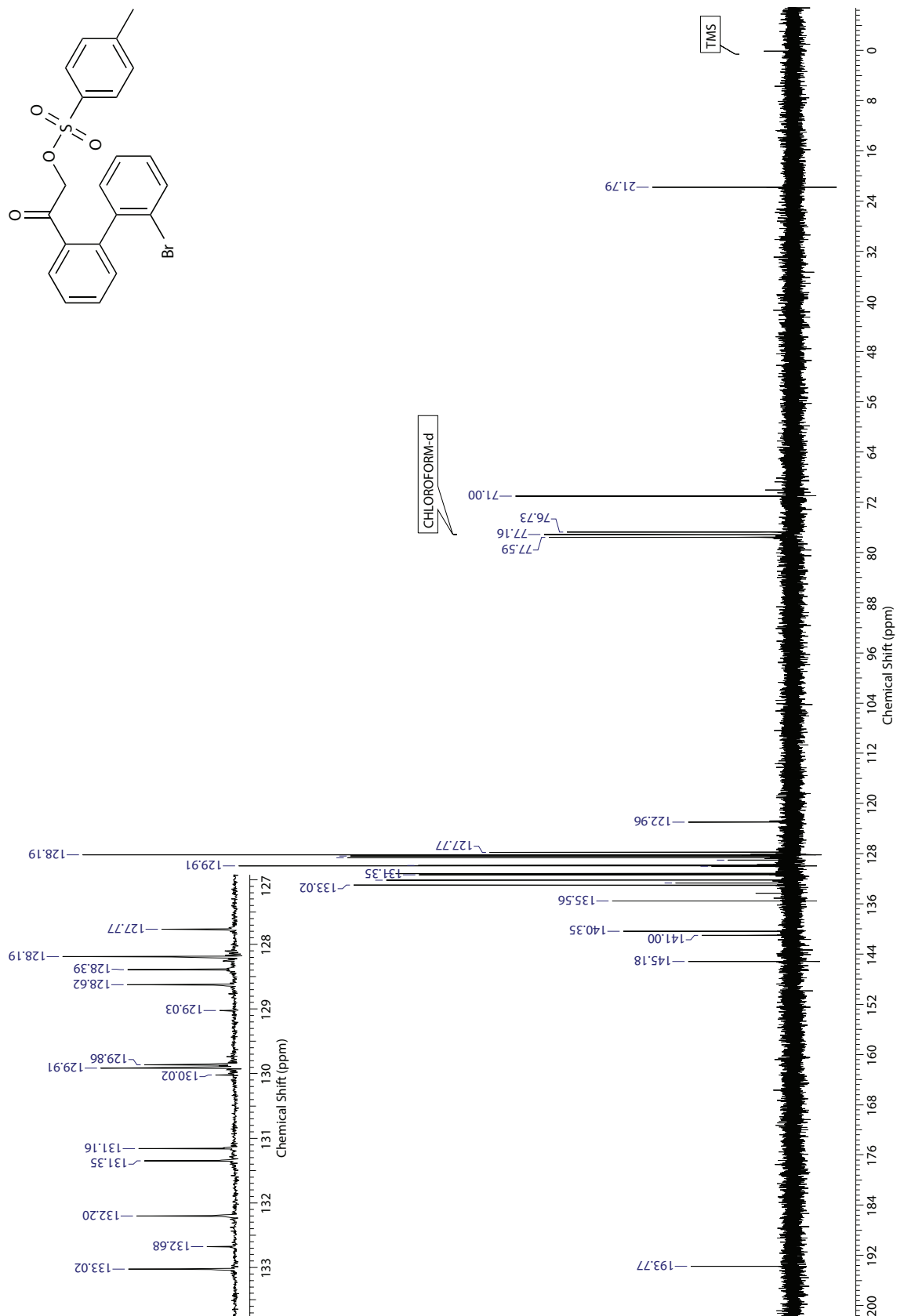


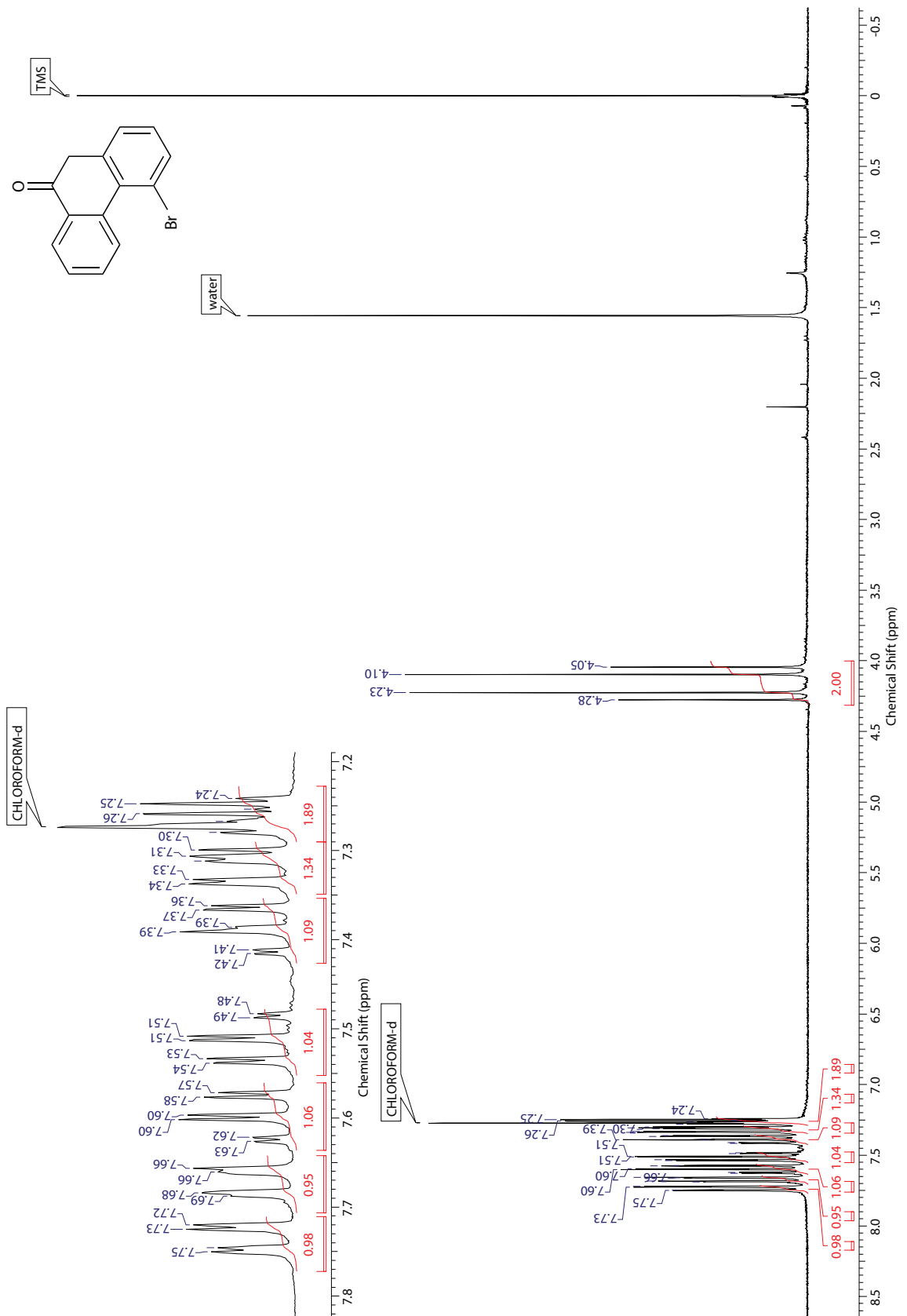
Liite 4. <sup>1</sup>H NMR spektri yhdisteelle II



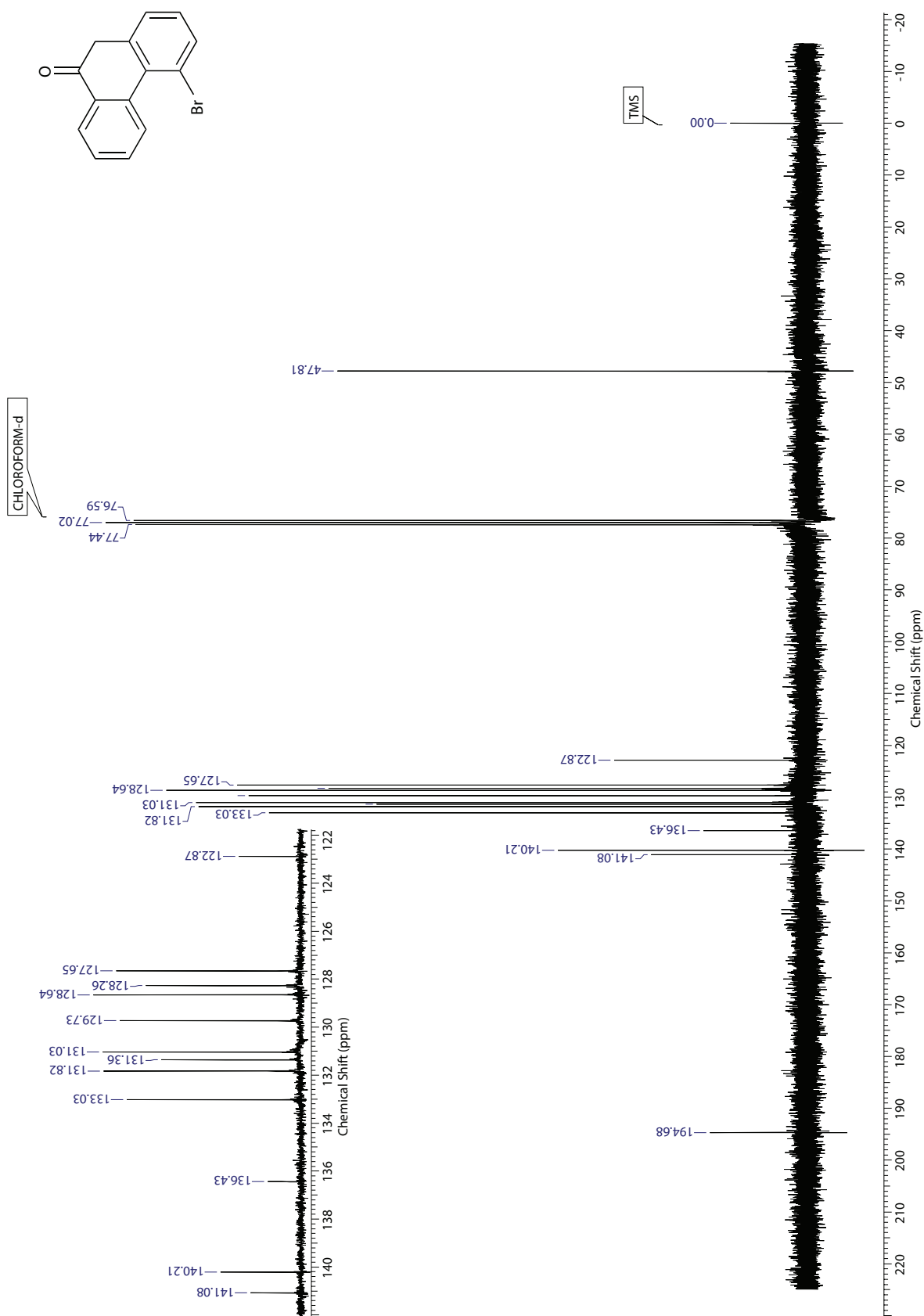
Liite 5.  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri yhdisteelle II



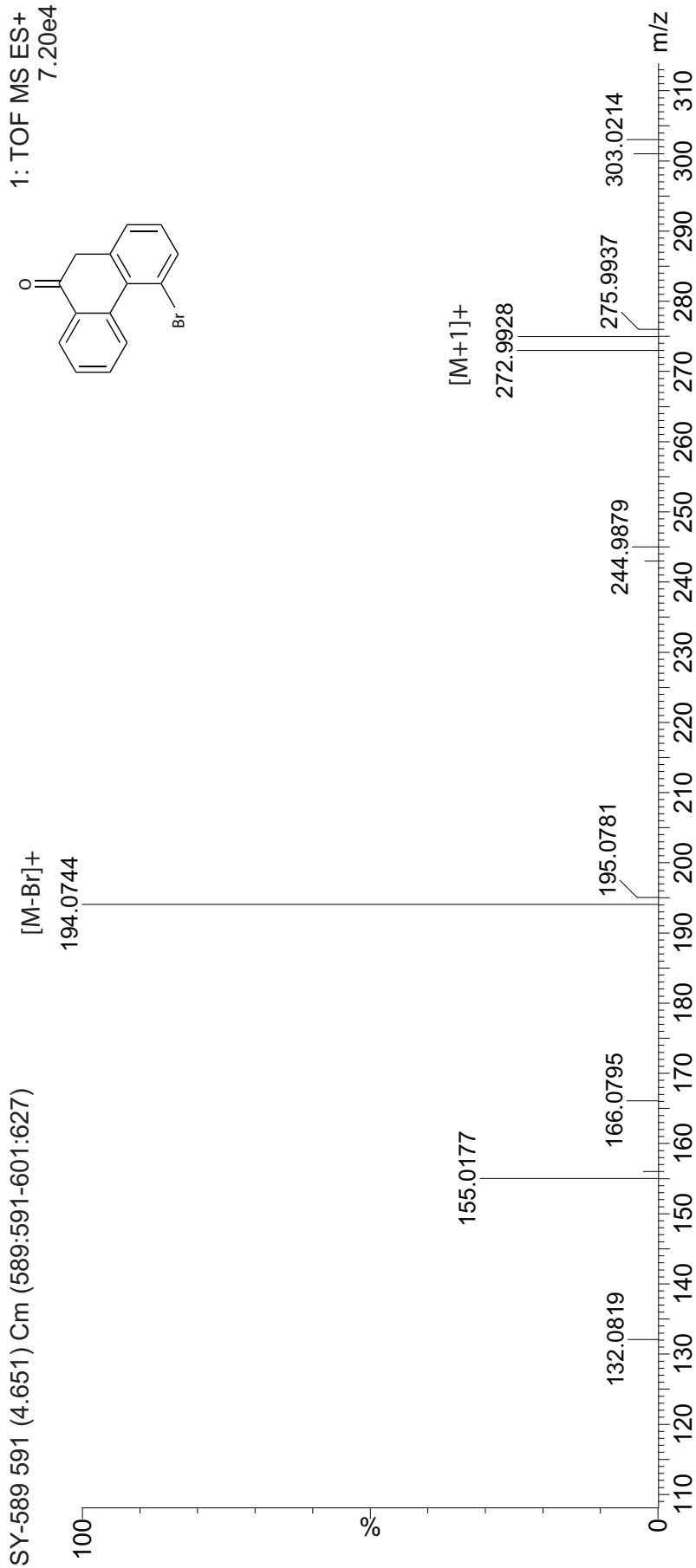
Liite 7.  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri yhdisteelle III

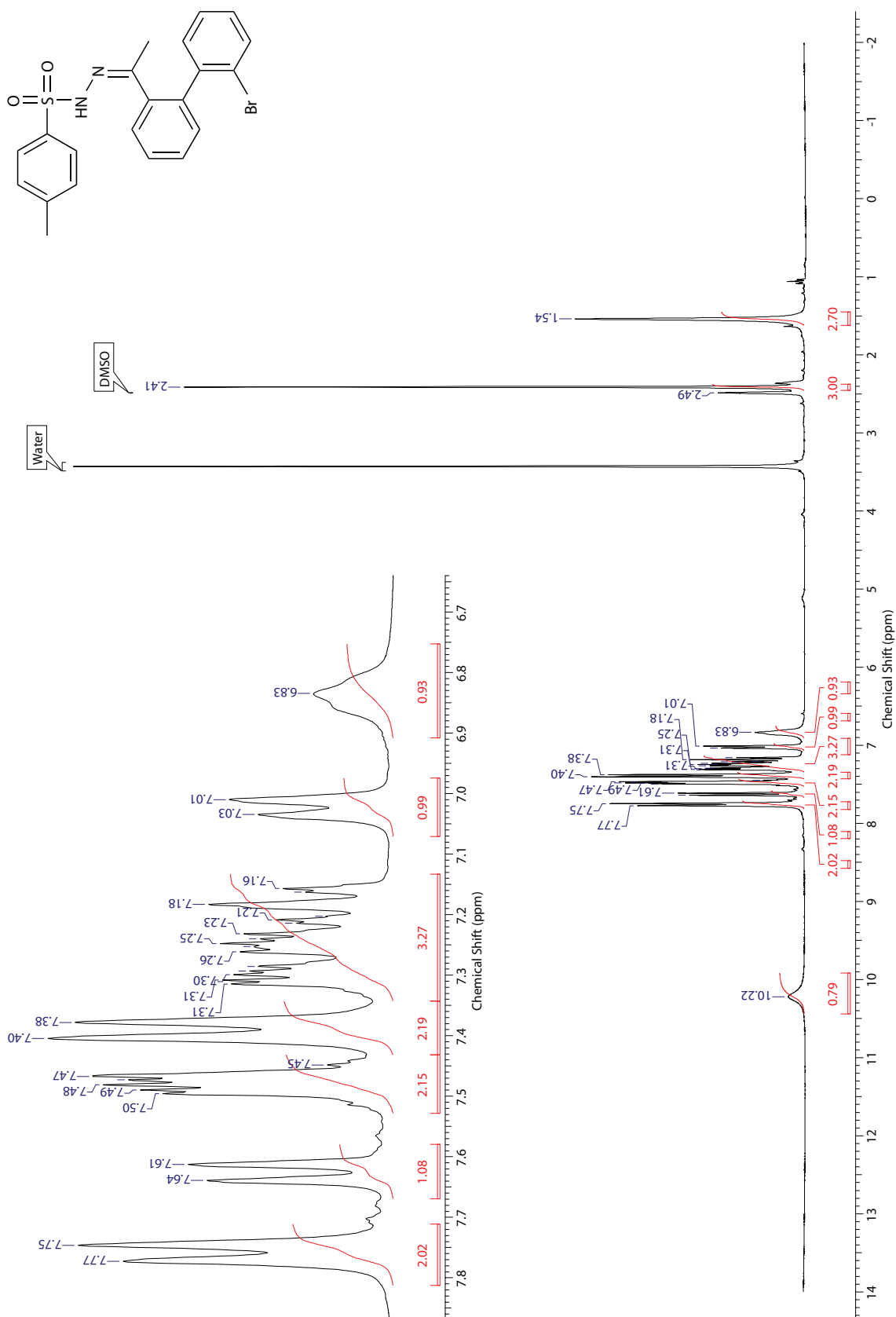
Liite 8.  $^1\text{H}$  NMR spektri yhdisteelle IVc<sub>1</sub>

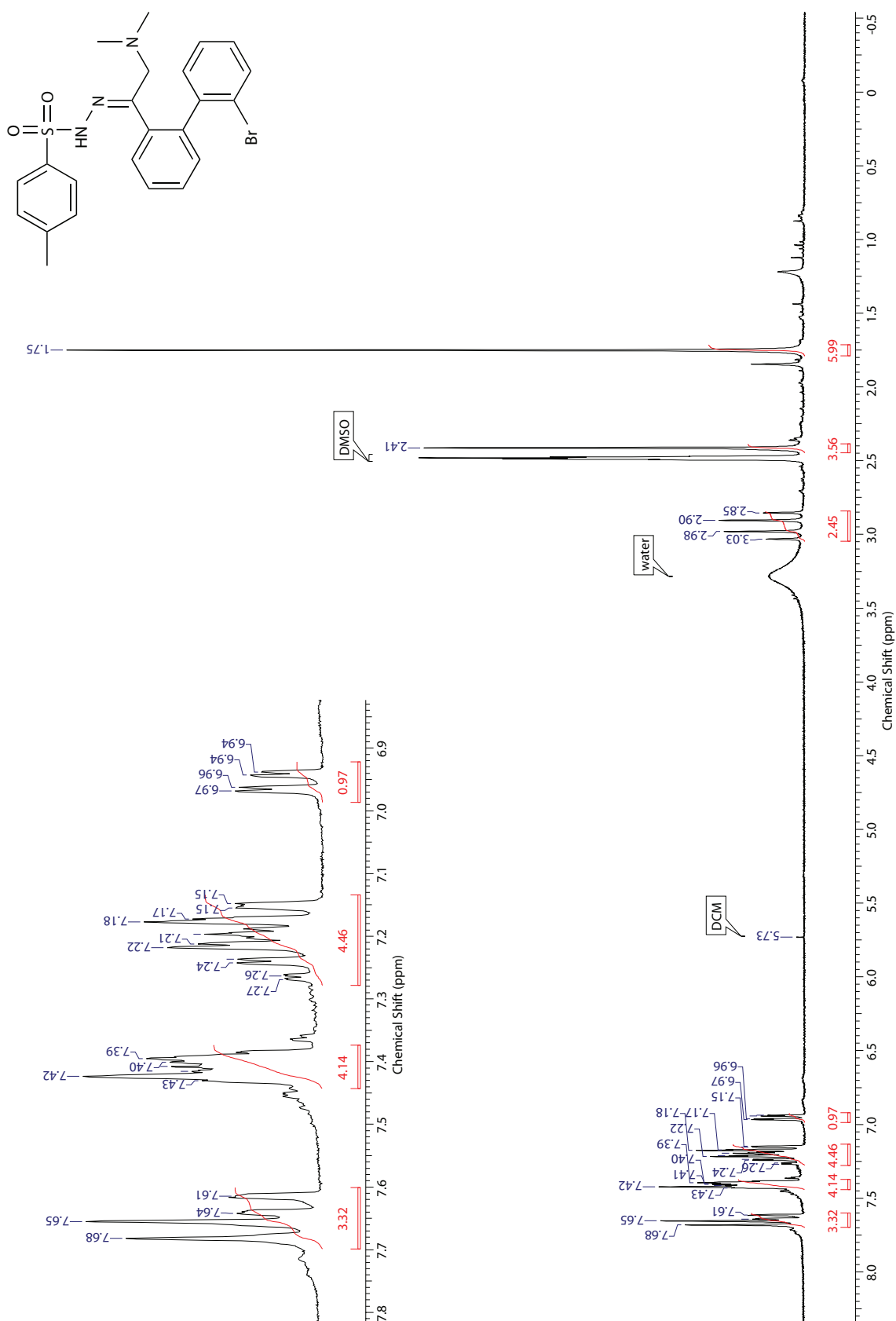


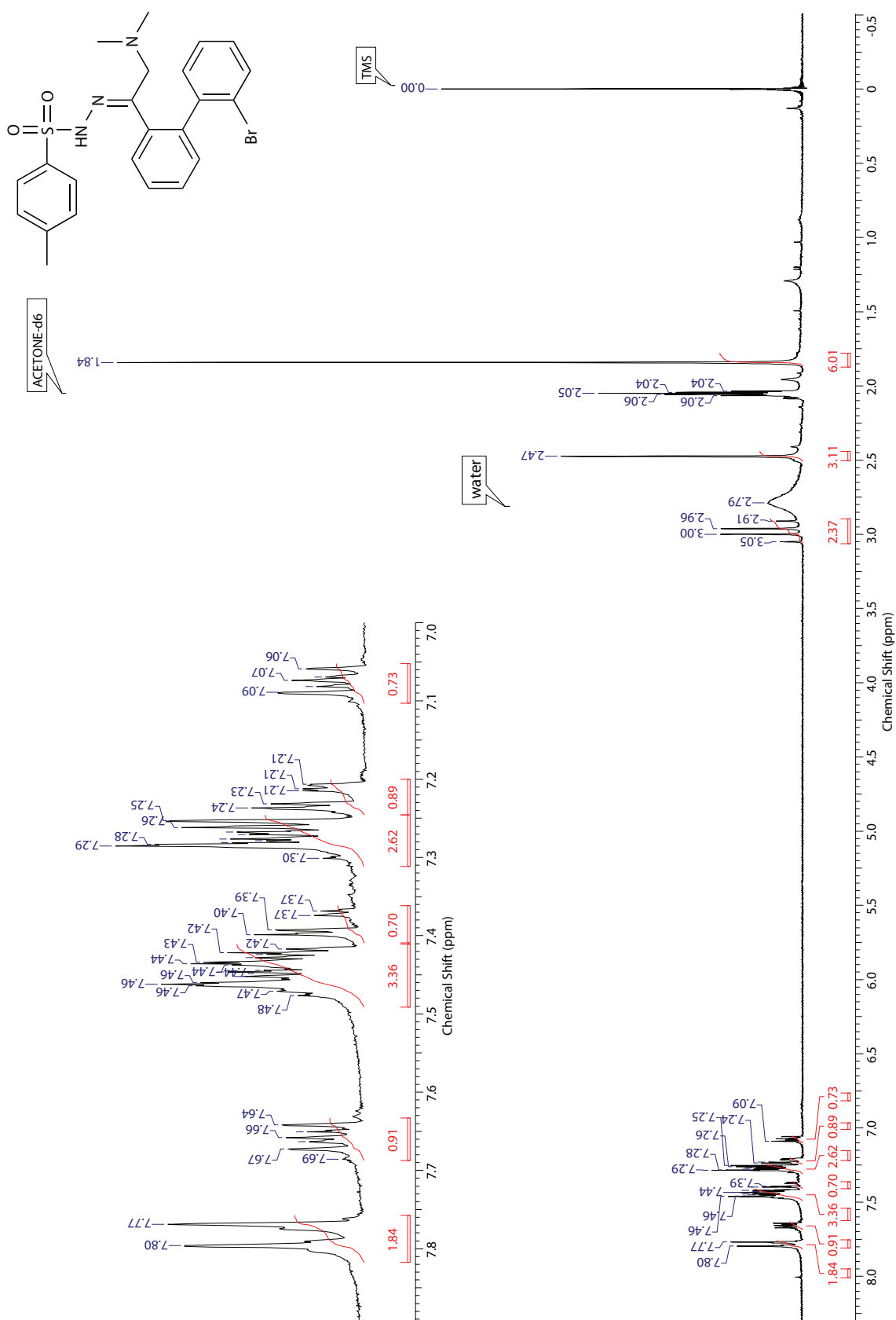
Liite 9.  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri yhdisteelle IVc<sub>1</sub>

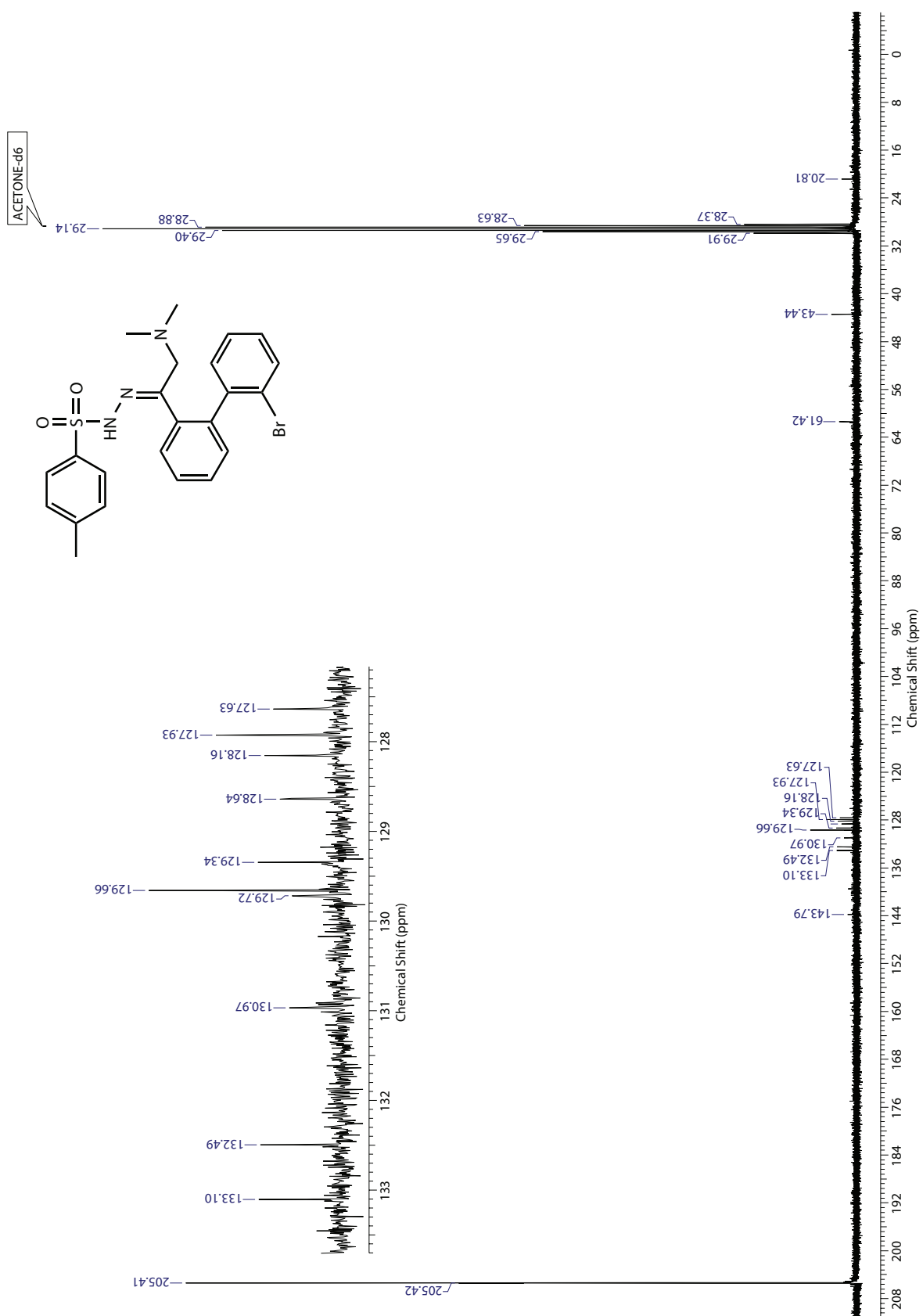
Liite 10. Massaspektri yhdisteelle IVc<sub>1</sub>

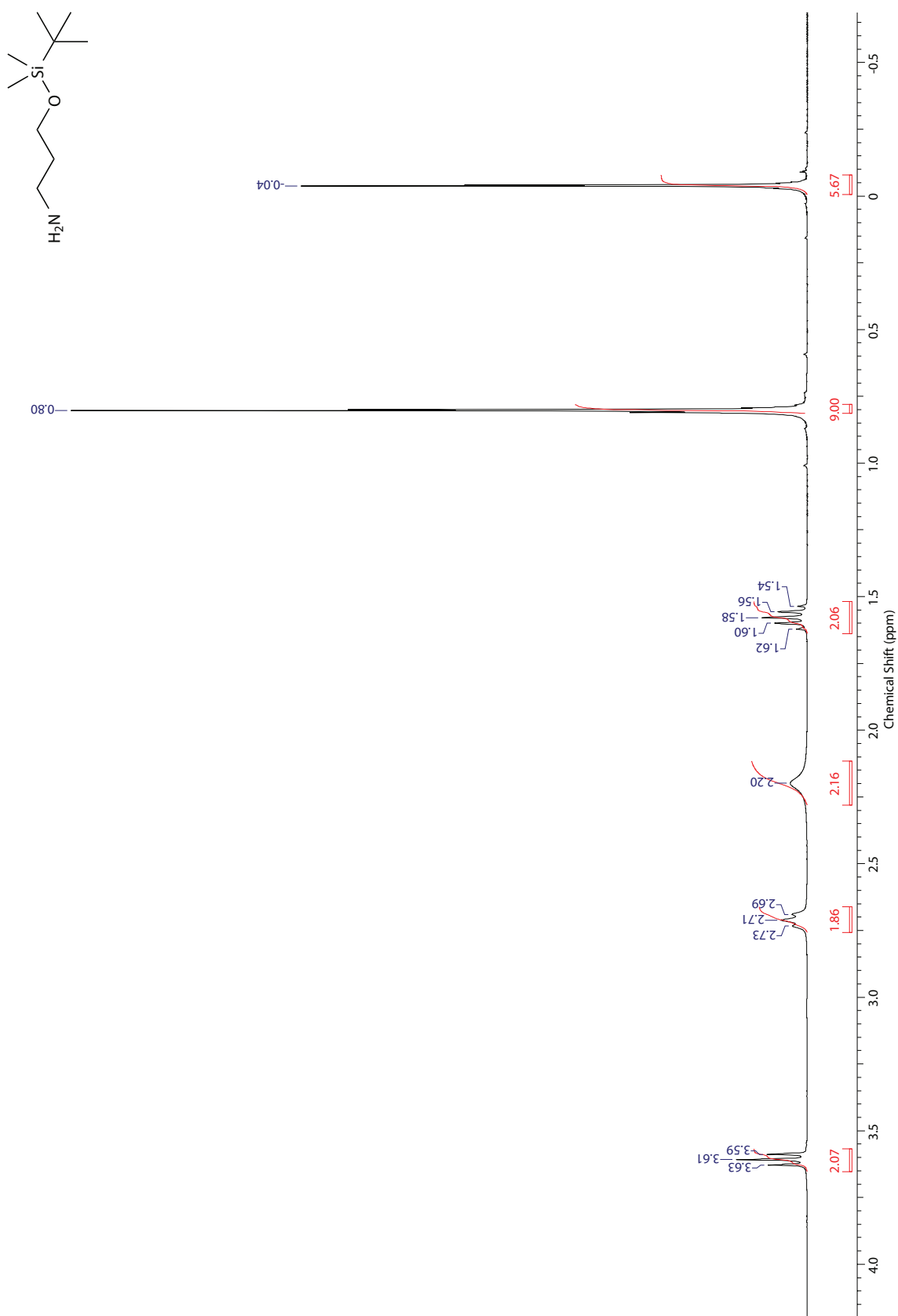


Liite 11.  $^1\text{H}$  NMR spektri yhdisteelle Va

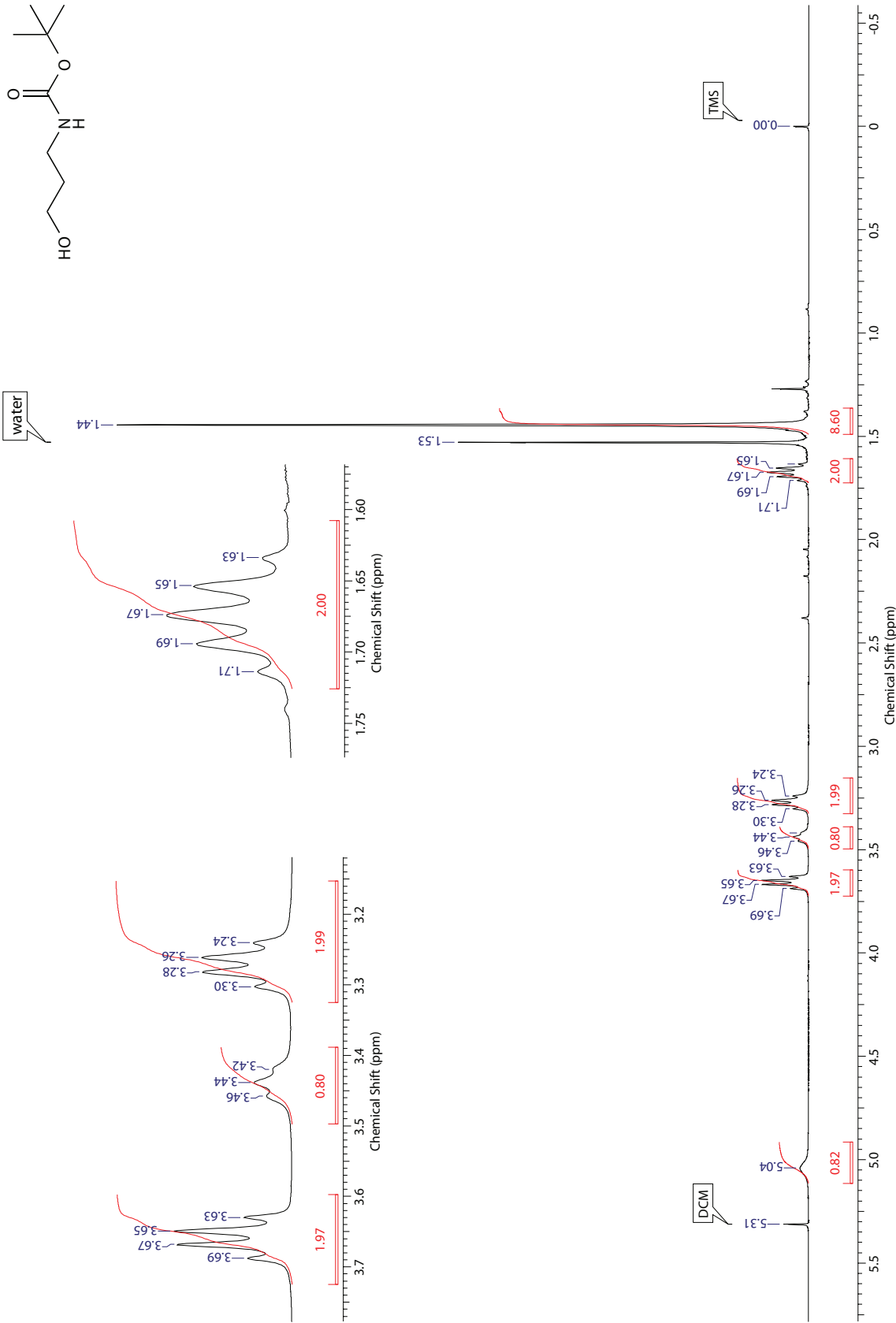




Liite 14.  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri yhdisteelle Vd (asetoni)

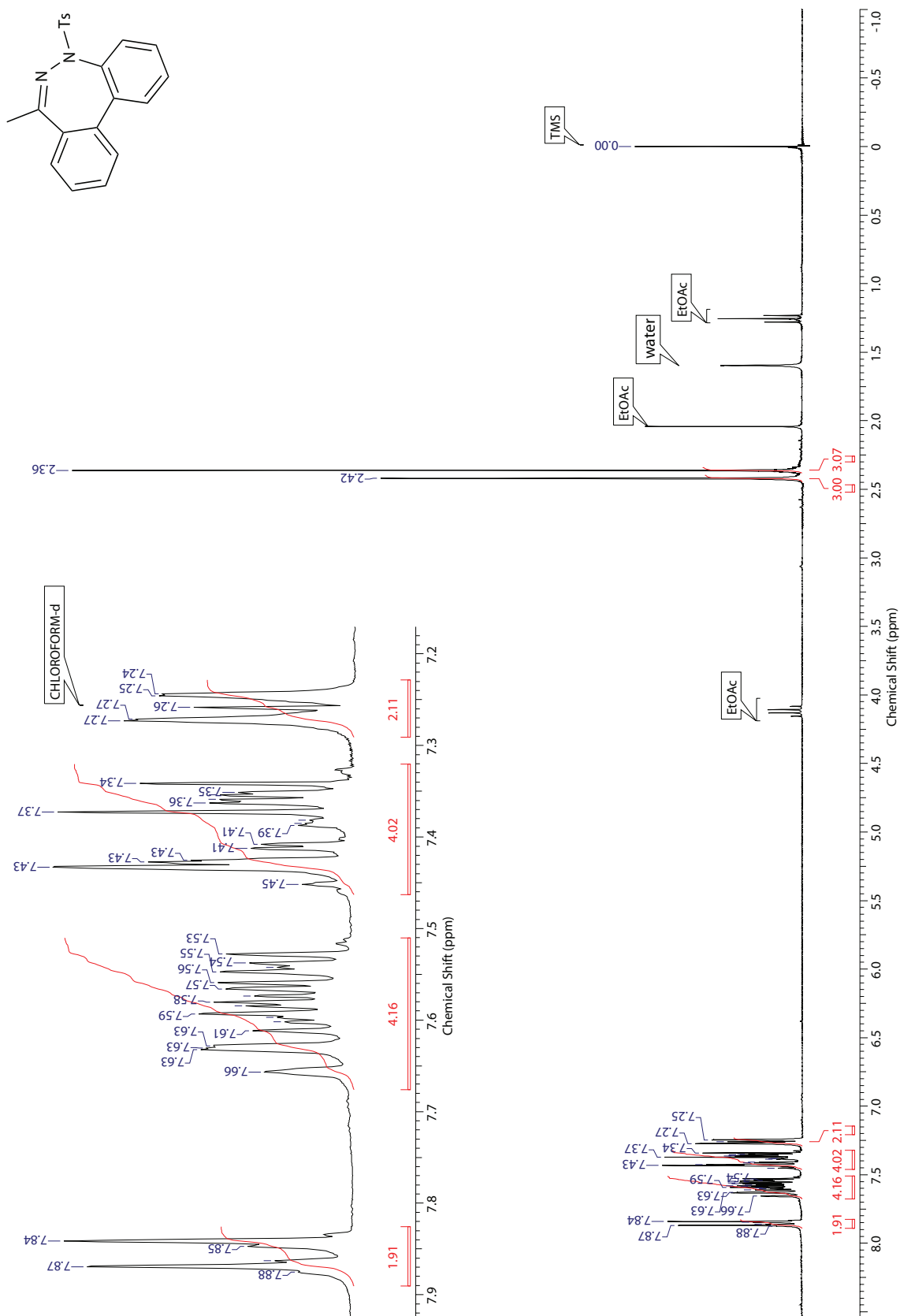
Liite 15.  $^1\text{H}$  NMR spektri yhdisteelle VI

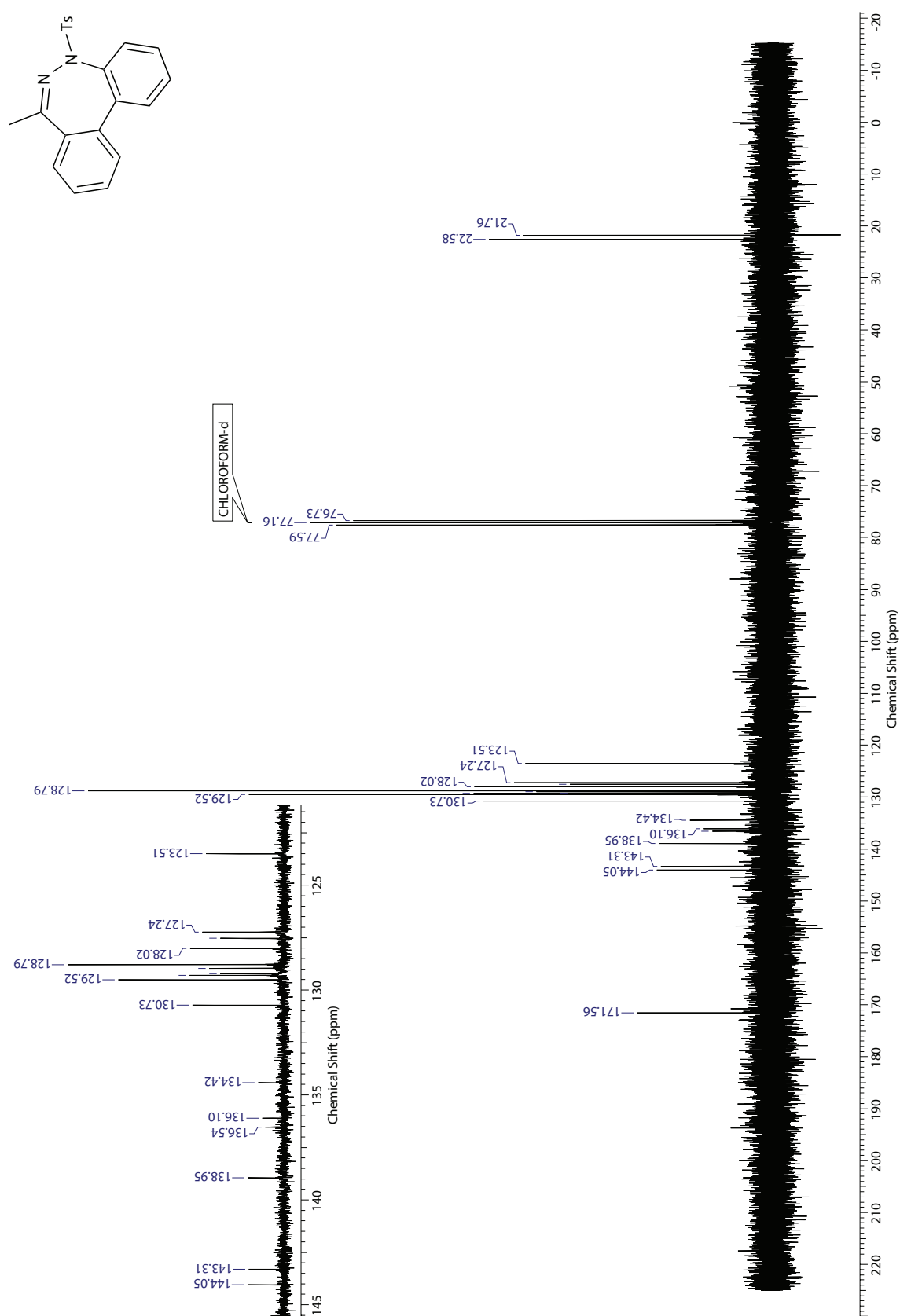
Liite 16. <sup>1</sup>H NMR spektri yhdisteelle VII





Liite 17.  $^1\text{H}$  NMR spektri yhdisteelle VIII





Liite 19. Massaspektri yhdisteelle VIII

